

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°
613

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Carlos de MEDEIROS

Ancien Interne de l'Hôpital Central Indigène de Dakar

Médecin colonial de l'Université de Paris

Médecin diplômé d'Hygiène Générale, de Médecine du Travail,
de Médecine Légale et de Médecine Aéronautique

Né le 29 Novembre 1921, à Atakpamé (Togo)

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1951

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU CANCER PRIMITIF DU FOIE
CHEZ LES NOIRS D'AFRIQUE

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE
ÉTIO-PATHOGÉNIQUE ET HISTOGÉNÉTIQUE

Président : M. HUGUENIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Carlos de MEDEIROS

Ancien Interne de l'Hôpital Central Indigène de Dakar

Médecin colonial de l'Université de Paris

Médecin diplômé d'Hygiène Générale, de Médecine du Travail,
de Médecine Légale et de Médecine Aéronautique

Né le 29 Novembre 1921, à Atakpamé (Togo)

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1951

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU CANCER PRIMITIF DU FOIE
CHEZ LES NOIRS D'AFRIQUE

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE
ÉTIO-PATHOGÉNIQUE ET HISTOGÉNÉTIQUE

Président : M. HUGUENIN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu BROCC (P.)
	Saint-Antoine CADENAT (F.)
	Salpêtrière MONDOR (H.)
	Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BENARD (H.)
	Bichat LAROCHE (G.)
	Cochin HARVIER (P.)
	Pitié LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.)
	LEVY-SOLAL (E.)
	PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine de Travail	DESOILLE (H.)

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histolre naturelle médicale ..	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch.	Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.) LAURENCE (G.) LEGER (L.)
	DEBEYRE (J.)		OLIVIER (Cl.)
	DELMAS (A.)		PADOVANI (P.)
Anatomie pathologique	Mlle GAUTHIER- VILLARS (P.) Pr. s. ch.	Pathologie expérimentale	POILLEUX (M.) ROUX (M.) RUDLER (J.-C.)
	BUSSER (F.)		VERNE (J.-M.)
	FASQUELLE (R.)	Pathologie expérimentale	MERKLEN (P.) BERNARD (J.) BOUDIN (G.)
Bactériologie	NEVOT (A.)		CASTAIGNE (P.)
			CONTE (M.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.) ETTORI (J.) Pr. s. ch.	Pathologie médicale	DECOURT (J.) DOMART (A.) OREYFUS (Gilbert)
	JAYLE (M.-F.) Pr. s. ch.		FAUVERT (R.)
	SCHAPIRA (G.)		HAMBURGER (J.)
Dermato- syphillographie	DEGOS (R.)	Pathologie médicale	KOURILSKY (R.) LAMY (M.) MAURIC (G.)
	BULLIARD (H.) Pr. s. ch.		MILLIEZ (P.)
Histologie	COUJARD (R.)		PERRAULT (M.)
	DESCLAUX (P.)	Pédiatrie	RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.)
Hydrologie	DEBRAY (C.)		LAPLANE (R.)
	BOYER (J.)		MARIE (J.)
Hygiène	DEPARIS (M.)	Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) Pr. s. ch.
	DEROBERT (L.)		CHEYMOL (J.-H.)
Médecine légale	GAULTIER (J.)	Physiologie	BARGETON (D.) PARROT (J.-L.)
			DOGNON (A.)
Neurochirurgie	N...	Physique médicale	Pr. s. ch. DJOURNO (A.)
			GOUGEROT (L.)
Neurologie	SEZE (S. de) GRASSET (J.) LEPAGE (F.)	Psychiatrie	BARUK (H.)
	MAYER (M.)		MICHAUX (L.)
	MERGER (R.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Obstétrique	RAVINA (J.) VARANGOT (J.)		BROUET (G.)
	OFFRET (G.)	Thérapeutique	Chargé d'ensembl
	DESIGNES (P.)		KUSS (R.)
Ophtalmologie	HALPHEN (E.) Pr. s. ch.	Urologie	
	MADURO (R.)		
Oto-rhino- laryngologie	BRUMPT (L.)		
Parasitologie	CHABAUD		
Parasitologie coloniale ff	ABOULKER (P.)		
Pathologie chirurgicale	BAUMANN (J.) GOSSET (J.)		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale . .	{ AMELINE (A.)	Clinique médicale . . .	{ MARCHAL (G.)
	{ FUNCK-		{ MOUQUIN (M.)
	{ BRENTANO (P.)		{ SOULIE (E.)
	{ MENEGAUX (G.)	Clinique obstétricale . .	{ DIGONNET (L.)
	{ PATEL (J.)		{ ECALLE (G.)
Clinique médicale . . .	{ SICARD (A.)		{ LACOMME (M.)
	{ BOULIN (R.)	Clinique ophtalmologique	{ SUREAU (M.)
	{ BROUET (G.)		RENARD (G.)
	{ CACHERA (R.)	Clinique O.R.L.	AUBIN (A.)
	{ DELARUE (A.)		
	{ GARCIN (J.)	Clinique urologique . . .	
	{ HAGUENAU (M.)		COUVELAIRE (R.)
	{ LENE GRE (J.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)

Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef . Docteur HAHN (A.).

Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A MES FRERES ET A MES SŒURS

A TOUS MES PARENTS

J'exprime mon infinie tendresse.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUGUENIN

Professeur de Cancérologie à la Faculté de Médecine de Paris

Directeur de l'Institut Gustave Roussy

Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de profonde gratitude
et de respectueuse admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur Honoraire de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui s'est toujours montré bienveillant
à notre égard.*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI MONDOR

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine et de Chirurgie
Membre de l'Académie Française
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre reconnaissance pour son
enseignement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DEPARIS

Professeur d'Hygiène et de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de notre très vive
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE DENOIX

Chirurgien des Hôpitaux
Chef de la Section du Cancer à I.N.H.

*Qui nous a suggéré ce travail et nous
a aidé à le mener à bien.*

*J'adresse l'expression de ma profonde
gratitude et de mon sincère attachement.*

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE PARIS

A NOS MAITRES
DES INSTITUTS D'HYGIENE, DE MEDECINE TROPICALE,
DE MALARIOLOGIE, DE MEDECINE DU TRAVAIL,
DE MEDECINE LEGALE

A NOS PREMIERS MAITRES
DE L'ECOLE AFRICAINE DE MEDECINE DE DAKAR :
MM. LES DOCTEURS G. OUARY, S. CLERC, GRALL,
Ch. BERGERET, ASSALI, DEJOU, GARCIN

A MADAME MARIE-HÉLÈNE LEFAUCHEUX
Vice-Présidente de l'Assemblée de l'Union Française

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS AUJOLAT
Secrétaire d'Etat à la France d'Outre-Mer

AU RÉVÉREND PÈRE BERTHO
Ancien Député

En témoignage de notre gratitude.

A MON PAYS

A MES AMIS

A TOUS MES COMPATRIOTES

INTRODUCTION

L'opinion médicale longtemps partagée a été que le cancer épargnait les peuples exotiques ou ne touchait que faiblement les races de couleur et en particulier les Négro-Africains. En s'appuyant sur une enquête nosologique et sur le résultat de son expérience personnelle, ORTHOLAN écrivait dès 1909 : « Les cancers existent dans tous les pays tropicaux et dans toutes les races humaines. Mais leur fréquence est beaucoup moins grande qu'en Europe et les races noires notamment sont moins atteintes par les tumeurs malignes que les races blanches ». Cette constatation a été faite aussi par d'autres auteurs : HOLLANDER et MITCHELL en Afrique Australe, PENTRICE au Nyassaland, KADANER au Congo Belge, SHARP et BLAIR en Nigeria, DELBET en A.O.F. Mais la notion d'immunité relative des Exotiques vis-à-vis du cancer n'est plus admise aujourd'hui.

Cependant, se basant sur le fait que les néoplasmes sont plus répandus chez les Blancs que chez les Jaunes en encore moins chez les Noirs, certains auteurs émettent l'hypothèse d'une introduction plus récente du facteur tumorigène parmi les peuples d'Outre-mer et semblent voir dans le cancer un produit de la civilisation. Le Professeur J.-M. MONTPELLIER écrit à ce propos : « La notion que « l'homme de la brousse et de la forêt » est primitivement indemne de cancer et qu'il ne manifeste une certaine aptitude à se Cancériser que dans la mesure où il est pénétré par la civilisation moderne et son cortège de circonstances de tous ordres, cette notion ne s'impose pas comme une vérité première. Cependant, est-il permis, à la seule lecture des faits, d'éliminer la réalité d'une ascension véritable de la courbe de morbidité cancéreuse parmi les peuples

que le monde civilisé pénètre et transforme chaque jour un peu plus; — et ceci au gré de cette transformation ? Le faire serait nier à priori le rôle cancérigène éventuel de maintes « circonstances » de vie introduites par le temps dans les sociétés ».

Sans nous attarder à cet épineux problème tant controversé, notons cependant que la sage conclusion du Cancer Research Fund tend à prévaloir de plus en plus : « Le cancer existe partout où il est recherché. » Récemment, Pierre DENOIX a insisté à juste titre sur la différence de la durée moyenne de vie des Blancs et des Négro-Africains, lesquels, dit-il, arrivent peu nombreux à l'âge où le cancer entre dans la période de sa plus grande fréquence. Et il affirme que, contrairement à l'opinion généralement émise, « le cancer semble aussi fréquent chez le Noir d'Afrique que chez le Blanc, à condition de comparer cette fréquence à âge égal ».

Rendons hommage à ceux dont les recherches ont contribué à modifier les idées dans le domaine de la carcinologie exotique : PIRIÉ, BERMAN, BEYERS, GILLMAN et PRATES en Afrique australe et en Mozambique;; FISHER, CLEARKIN, VINT et DAVIES au Kenya et au Tanganyika; MOUCHET, GÉRARD et FRONVILLE au Congo belge; SMITH et ELMES en Nigeria; APPEL et LE DENTU au Cameroun; NOGUE, CAZANOVE, PHIQUEPAL d'ARUSMONT, OUARY, CLERC, PALES, BERGERET, GEYER et ROULET au Sénégal; MOUSTARDIER à Madagascar; ROGERS et RUSSEL aux Indes; BONNE, DE VOGEL et SNIJDER en Indonésie; BABLET et JOYEUX en Indochine; HOFFMANN et KENNAWAY chez les Négro-Américains; P. DENOIX et son équipe de l'Institut national d'hygiène pour l'A.O.F., etc., pour ne citer que les principaux.

Par sa hiérarchie de fréquence, le cancer primitif du foie s'inscrit en tête de tous les cancers en Afrique noire. C'est pourquoi nous espérons que cette étude permettra à ceux qui s'intéressent à la biologie et à la pathologie des Noirs de suivre l'évolution de cette question importante mais complexe, et d'y apporter à leur tour, par leurs observations et leurs recherches, des contributions utiles, voire même fondamentales, car, comme

l'a écrit le Professeur PEYRON : « A la vérité, dans le domaine du cancer, l'inventaire des faits définitivement établis n'est guère encombrant; d'autre part, il ne faut pas oublier que certains faits cliniques bien observés constituent, par leur simple confrontation, des documents d'ordre quasi expérimental. »

BERMAN estime que le carcinome primaire du foie représente 37,4 % environ des cancers chez les Bantous, tandis que A. GEYER le retrouve dans 33 % des cas de cancers histologiquement identifiés chez les Noirs de l'Afrique occidentale en 1946. Mais d'après la statistique plus récente établie en 1950 par l'Institut national d'hygiène de Paris sur les données recueillies par le Corps médical de l'A.O.F., le cancer primitif du foie représente provisoirement 39 % des néoplasmes de l'homme noir et 10 % de ceux de la femme noire de cette région.

Comme point de comparaison, signalons que dans les pays tempérés et de race blanche, les tumeurs du foie en général viennent pour leur fréquence après les tumeurs de l'utérus de l'estomac, du sein et de l'intestin, et, en Europe, le carcinome hépatique primaire ne représente que 0,3 à 1,3 % des cancers suivant les pays.

Comment expliquer l'affinité de l'épithélioma primitif pour le foie du Négro-Africain ? C'est le but que se propose cette étude. L'absence de documents suffisants en nombre et en qualité n'a permis qu'un travail incomplet dans lequel l'hypothèse tient parfois une place importante.

Après un rappel anatomo-clinique succinct enrichi des nouveaux aspects cliniques signalés par les auteurs américains EWING et BOCKUS, nous insisterons plus particulièrement sur les données étiopathogéniques de l'hépatome malin chez le Noir africain et nous terminerons par quelques considérations histogénétiques.

Cette étude n'a pas la prétention de donner au problème du cancer hépatique primitif sévissant en Afrique noire une explication entièrement satisfaisante, mais simplement de dégager quelques faits bien établis, de faire des rapprochements

opportuns avec les résultats expérimentaux, de résumer les nombreuses recherches fragmentaires susceptibles d'éclaircir l'étiopathogénie complexe du carcinome primaire du foie chez le Nègro-Africain.

Nous remercions le Professeur HUGUENIN de l'accueil qu'il a bien voulu réserver à cette thèse, ainsi que notre ami, le Docteur Pierre DENOIX, chef de la Section du cancer de l'I.N.H., qui nous en a proposé le sujet et nous a si gracieusement fourni certains documents.

RAPPEL ANATOMO-CLINIQUE DU CANCER PRIMITIF DU FOIE

Depuis les travaux initiaux de GILBERT en 1886, on distingue trois types anatomo-cliniques : le cancer massif ou « en amande », le cancer nodulaire et l'adéno-cancer avec cirrhose. A ces trois formes macroscopiques doit s'ajouter une quatrième : l'adénome solitaire du foie à transformation maligne, bien étudié en France par Jean CATHALA (1923) et CAUMARTIN (1929).

LE CANCER MASSIF

Il est toujours un cancer primitif; il se caractérise par l'hypertrophie considérable d'un des lobes du foie et le poids total de la glande hépatique peut atteindre 9 kg. La masse cancéreuse est blanchâtre, lardacée, parfois ramollie. Tantôt elle touche à la surface du foie et il se produit alors une réaction péritonéale, tantôt elle en reste séparée par une couche de tissu hépatique : c'est le cancer « en amande ».

D'après Marcel LABBÉ, il débute insidieusement le plus souvent chez l'homme aux environs de quarante ans et il se développe rapidement. Le malade se plaint de troubles digestifs persistants : anorexie, dégoût de viande et des graisses, langue saburrale, vomissements; quelquefois constipation et ballonnement abdominal. Décoloration des fèces par acholie. Amaigrissement rapide avec asthénie et anémie progressive. Pour HANOT, c'est la maladie cachectisante par excellence.

L'amaigrissement prononcé contraste avec le développement progressif de l'abdomen : hypertrophie en masse du foie avec

élargissement de la base du thorax. Ce gros foie est dur et lisse; son bord inférieur qui est tranchant peut atteindre l'ombilic. L'absence de douleur, d'ictère, d'ascite, de circulation collatérale et de splénomégalie peut orienter le diagnostic encore hésitant.

La température est variable : tantôt normale, tantôt hyper ou hypothermie. Inexistence de signes évidents d'insuffisance hépatique. Evolution rapide vers la mort qui survient entre trois et cinq mois; elle est parfois hâtée par une complication intercurrente, mais rarement par généralisation.

A la période d'état, il faut faire le diagnostic différentiel avec :

- syphilis hépatique pseudo-néoplasique à gros foie lisse;
- cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique;
- gros foie gras des alcooliques et des tuberculeux;
- plus rarement abcès amibien à évolution torpide.

LE CANCER NODULAIRE PRIMITIF

Le foie est aussi hypertrophié avec, à sa surface et dans sa profondeur, des nodosités de grosseur variable allant d'une noisette à une orange; celles de la surface sont souvent ombiliquées; la périhépatite est fréquente.

Même début et même évolution que le cancer massif, mais il s'en distingue cependant par l'apparition assez précoce de douleurs, d'ascite et d'ictère. Au palper, le foie est bosselé de saillies marronnées et irrégulières. La douleur due à la périhépatite siège dans l'hypocondre droit, irradie en ceinture ou en bretelle, s'exaspère par les mouvements respiratoires et par la pression. Son intensité est variable : elle est tantôt profonde et sourde, tantôt superficielle et paroxystique. On a signalé des hoquets dus à l'irritation des terminaisons du nerf phrénique au niveau du diaphragme. L'ascite est habituellement séreuse et peu abondante, mais il nous a été donné d'observer un cas de Dakar avec un liquide hémorragique. L'ictère se rencontre dans plus de la moitié des cas; il est variable dans son intensité.

L'évolution fébrile ou apyrétique dure de trois à six mois. Suivant la prédominance de tel ou tel symptôme, on a décrit plusieurs formes cliniques : dyspeptique, fébrile, marastique, etc., etc.

Le diagnostic différentiel se posera avec :

- le cancer nodulaire secondaire du foie;
- la syphilis scléro-gommeuse du foie qui peut d'ailleurs coexister avec un cancer primitif.

L'ADENO-CANCER AVEC CIRRHOSE

C'est un foie clouté hypertrophié dans lequel certains grains de cirrhose sont remplacés par des nodules cancéreux jaune d'or ou teintés de rouge par des hémorragies. Ce cancer respecte habituellement les lymphatiques, mais oblitère les veines qui sont thrombosées. Il en résulte des métastases pulmonaires et un syndrome d'hypertension portale. La cirrhose s'accompagne de foie hypertrophié ou atrophié avec ictère.

Evolution bruyante avec signes généraux alarmants : alternatives de diarrhée et de constipation, hémorragies diverses : hématomèse, mœlena, gingivorragie, etc. La mort survient rapidement. Le diagnostic d'adéno-cancer avec cirrhose est toujours délicat.

L'ADENOME SOLITAIRE A TRANSFORMATION MALIGNE

Il est limité au début par une coque conjonctive sans qu'il y ait d'encapsulation véritable, car il n'existe pas de plan de clivage. Cet adéno-épithéliome trabéculaire non énucléable est de volume variable; il s'extériorise plus ou moins sous forme de bosselure ou même de pédicule libre dans l'abdomen. Son diagnostic est difficile avec le dysembryome hépatique simple, car lenteur d'évolution avec possibilité de poussées aiguës douloureuses de pathogénie variable : torsion du pédicule de la tumeur, hémorragies intratumorales ou bien encore nécrobiose.

Pour permettre le diagnostic précoce du carcinome primaire hépatique, de nouvelles méthodes d'investigation ont été préconisées : la ponction-biopsie, depuis longtemps conseillée par FIESSINGER, a été recommandée dans le cancer du foie en A.O.F. par GEYER à la suite des Américains. Elle est à présent couramment pratiquée au Soudan français par ARETAS et DELAHOUSSE.

La péritonéoscopie, très employée aux U.S.A., permet d'étudier les caractères macroscopiques du foie et de pratiquer une biopsie à vue. RUDDOCK (cité par EISENBETH) estime que l'on peut obtenir par cette méthode une précision diagnostique de 93 % contre une précision clinique de 55 % dans l'étude des cancers du foie.

La classification anatomo-clinique communément admise par l'Ecole française depuis les travaux de GILBERT, a été critiquée à l'étranger, car les symptômes fonctionnels sont plus liés à l'extension du processus malin qu'à sa nature histologique. Depuis, les auteurs américains se sont particulièrement occupés des signes de début, susceptibles d'orienter le diagnostic vers le cancer primitif du foie.

BOCKUS insiste sur la forme à type de « cirrhose aggravée » dans laquelle l'insuffisance hépatique et l'hépatomégalie douloureuse progressent rapidement. La ponction-biopsie doit permettre de la différencier de la vraie cirrhose maligne.

Le cancer hépatique à type de tumeur abdominale — type GILBERT — évoluant à bas bruit chez des sujets apparemment sains. C'est un cancer massif se développant non seulement vers le bas, mais surtout vers le haut. Nous avons eu l'occasion d'observer un cas de ce genre sous la forme d'une masse du creux épigastrique chez une femme de soixante-quatorze ans à H.C.I. de Dakar.

La forme aiguë très étudiée par EWING et rare en Europe, se révèle par un syndrome abdominal aigu : ascite rapidement importante avec dyspnée et fièvre. Parfois, c'est un syndrome d'hémorragie interne dû à l'éclatement d'un nodule cancéreux superficiel du foie (un cas personnel reçu au service de garde de l'H.C.I. de Dakar).

Dans quelques cas, les métastases sont au premier plan et camouflent le cancer primitif du foie resté latent. Signalons le cas d'un jeune Noir de douze ans, hospitalisé pour « fracture pathologique du col du fémur » et chez lequel l'examen anatomo-pathologique *post-mortem* des viscères a permis d'identifier un épithélioma primitif du foie avec métastases osseuses.

On admet généralement que le cancer primitif du foie donne relativement moins de métastases que les autres cancers. Sur 163 cas étudiés par EWING, 46 n'avaient donné aucune métastase, tandis que 50 avaient des métastases limitées aux territoires du système porte.

Les métastases se font suivant deux mécanismes :

- auto-greffe péritonéale et épiploïque par chute des bourgeons néoplasiques dans la cavité abdominale;
- par propagation lymphatique et surtout veineuse. Dans 90 cas de cancer primitif du foie rapportés au Mozambique, PRATES trouve la veine porte et ses branches intra-hépatiques toujours thrombosées par un énorme caillot. PALES a retrouvé les mêmes caractéristiques au cours des autopsies faites à Dakar. Cette thrombose peut envahir la veine cave inférieure et s'étendre depuis la veine rénale droite jusqu'à l'oreillette droite (DELAHOUSSE). Ces bouchons néoplasiques provoquent de graves troubles circulatoires. L'ascite mécanique peut devenir hémorragique par suite de la perforation d'un gros tronc veineux thrombosé.

Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes. Fox et BARTELS (cités par BOCKUS), en analysant 80 cas de cancers primitifs du foie, affirment que dans les 40 % des cas où il existait des métastases, 26 % intéressaient les poumons. En A.O.F., GEYER écrit que les métastases pulmonaires sont la règle.

L'envahissement ganglionnaire se rencontre dans un tiers des cas et les ganglions abdominaux sont les plus fréquemment atteints. Exceptionnellement, les embolies cancéreuses

atteignent le rein, les ovaires, le thyroïde, le cerveau, les os. Un cas de métastase sous-cutanée a été signalé.

Des cancers primitifs du foie avec hypoglycémie ont été signalés. La perturbation glycémique peut être la première manifestation du mal. Ces hypoglycémies ont été surtout étudiées par des auteurs étrangers parmi lesquels STEINBRICK, NADDER et WOLFER, CRAWFORD, etc. Voici l'interprétation pathogénique que SANDRAIL a essayé de leur donner : « L'hypoglycémie serait due à un trouble de la fonction de stockage du glycogène par opposition aux hypoglycémies par insuffisance d'apport alimentaire ou par soustraction. L'épuisement des réserves glycogéniques et les fluctuations du taux de l'insuline sont d'autant plus ressenties que s'ajoute parfois au cancer du foie une pancréatite chronique avec hypertrophie des îlots de Langerhans. »

LE CANCER PRIMITIF DU FOIE CHEZ L'ENFANT

D'après la plus récente revue générale consacrée à ce sujet par BOCKUS, il a été relevé en 1946, 85 cas rapportés chez les enfants de moins de seize ans. Le sexe masculin est le plus souvent touché d'après STEINER, et la majorité des cas survient entre cinq et six ans. Son diagnostic est très difficile à poser au début à cause de l'imprécision des signes. Le tableau clinique comprend : une tuméfaction abdominale à développement rapide avec ascite, absence de douleur, fièvre habituellement plus précoce que chez l'adulte, baisse rapide de l'état général. Evolution de plus courte durée que chez l'adulte.

Dans ce cas, le diagnostic différentiel est à faire avec :

- l'hépatite suppurée;
- la tumeur rénale droite.

Seul l'examen histologique pourra déterminer la nature du cancer primitif du foie de l'enfant : épithélioma ou sarcome.

En résumé : chez tout cirrhotique noir-africain, qu'il s'agisse de cirrhose scléro-atrophique ou de cirrhose hypertrophique, on doit tenir le plus grand compte d'après BERGERET :

- de la rapidité d'apparition de l'ascite ou de l'ictère;
- de leur accroissement subit;
- de l'apparition d'hémorragies digestives;
- de la douleur qui devient permanente;
- et de l'altération rapide de l'état général.

Tous ces signes doivent faire penser à la transformation maligne de l'affection en cours et confirmer le diagnostic par la ponction-biopsie et la péritonéoscopie.

Dans sa récente étude au Sénégal et au Soudan en 1948, ROULET a trouvé que, d'une façon générale, les protides totaux du sang sont légèrement diminués et les réactions de Takata-Ara et de Hanger toujours positives.

Nota. — Par suite de la grande fréquence de l'hépatome malin dans la région de Dakar en particulier, son diagnostic clinique dans bien des cas se pose assez aisément et il n'est pas rare de rencontrer dans un même service de l'hôpital indigène deux ou même plusieurs cas de carcinome hépatique primaire.

CONSIDERATIONS ETIO-PATHOGENIQUES SUR LE CANCER PRIMITIF DU FOIE CHEZ LE NEGRO-AFRICAIN

CARACTERES DEMOGRAPHIQUES

1° D'après BERMAN, les cancers hépatiques primitifs représenteraient :

- en Orient, 0,85 % des autopsies;
- en Europe : 0,13 % des autopsies et 1,1 % des cancers;
- en Amérique : 0,25 % des autopsies et 2,1 % des cancers;
- en Afrique noire : 30 % environ de tous les cancers.

Mais ces chiffres, basés en général sur des autopsies et ne distinguant pas les sexes, ne présenteraient, selon P. DENOIX, aucune valeur statistique réelle et n'auraient qu'une valeur d'indication quant à l'ordre de grandeur. Il en est malheureusement de même pour la plupart des documents qui vont suivre, tirés soit des statistiques d'hôpitaux, soit des relevés de registres de laboratoires d'anatomo-pathologie. Cependant, à notre point de vue et malgré leur imprécision statistique, les divers documents publiés soulignent suffisamment la grande fréquence du carcinome hépatique primaire chez les Noirs d'Afrique.

Entre 1921 et 1926, sur 1.600 sujets examinés à l'hôpital indigne de Dakar, CAZANOVE notait 18 cancers dont 10 cancers primitifs du foie. En 1946, BERGERET, CLERC, PALES et GEYER ont publié un nombre important d'observations provenant de divers territoires de l'A.O.F. Sur 170 tumeurs malignes étu-

diées au laboratoire d'anatomo-pathologie de l'Institut Pasteur de Dakar, GEYER a dénombré 119 tumeurs épithéliales dont 54 cancers primitifs du foie, soit 33 % des tumeurs examinées.

En 1934, en Nigéria anglaise, SMITH et ELMES trouvent sur 500 néoplasmes examinés histologiquement, 48 épithéliomas du foie dont 32 primitifs et 17 d'entre eux coexistaient avec des cirrhoses. Sur 21 cancers épithéliaux identifiés au Congo belge de 1916 à 1926, MOUCHET et GÉRARD ont isolé neuf cancers primitifs du foie.

Les Noirs Bantous paient un lourd tribut au carcinome hépatique primaire. Au Transvaal, entre 1912 et 1921, PIRIÉ a trouvé 91 cancers dont 36 hépatomes malins. Sur 18.000 sujets examinés en Afrique du Sud, BEYERS a découvert 106 cancers dont 36 carcinomes hépatiques primitifs. Dans deux statistiques dressées par BERMAN en 1933, l'une au « Non-European Hospital » de Johannesburg portant sur 41.920 malades (1926-1933), révélait 215 cancers confirmés dont 41 cancers primitifs du foie; l'autre, recueillie au « Native Hospital de Witwatersrand Goldmines » et s'appliquant à 600.000 malades (1923-1933), montrait 270 cancers dont 229 épithéliomas primitifs du foie. Les conclusions de BERMAN venaient ainsi corroborer celles déjà obtenues par FISHER en 1929 à l'hôpital de City Deep, sur la grande fréquence de l'hépatome malin chez les mineurs noirs, en particulier chez les originaires de Mozambique. Pour compléter les données recueillies en Afrique australe, PRATES, en 1939, rapporta 90 autopsies de cancer primitif du foie dans la colonie portugaise chez des sujets âgés de moins de quarante ans.

Plus récemment, en 1950, dans un groupe de 270.000 soldats provenant des districts ruraux de l'Est africain et dont l'âge s'échelonne entre dix-huit et quarante ans, G.-M. FINDLAY identifie microscopiquement 60 cas de cancers dont 36 hépatomes et un cholangiome, alors que sur un groupe de 50.000 Européens, il ne trouve que 6 cancers dont pas un seul carcinome hépatique.

Ainsi, en matière de cancer, chaque région du globe semble avoir sa physionomie propre. Si les cancers des organes géni-

taux externes tiennent le premier rang en Extrême-Orient et particulièrement en Indochine, c'est le carcinome primaire du foie qui se place en tête de toutes les tumeurs malignes en Afrique noire.

Néanmoins, ainsi que le fait remarquer valablement Pierre DENOIX, on ne pourra reconnaître le taux réel de fréquence du cancer hépatique primitif des Négro-Africains qu'à la condition que les documents réunis le soient sur une base géographique, c'est-à-dire lorsqu'une enquête systématique portant sur la totalité de la population d'une région déterminée aura pour but de révéler tous les cancers qui surviennent dans cette collectivité. Il est en outre nécessaire de relever la composition démographique de cette population. A l'heure actuelle, aucune de ces conditions n'existe en Afrique intertropicale; aussi devons être très prudent dans l'interprétation des chiffres proposés par les divers auteurs. Le seul document statistique ayant une valeur absolue serait le taux de fréquence d'un cancer rapporté à 100.000 habitants de même sexe et d'âge connu. Espérons qu'en ce qui concerne l'Afrique noire française, la section carcinologique organisée par PALES et DENOIX dans le cadre de la mission anthropologique du « Musée de l'Homme » et composée de cliniciens, d'anatomo-pathologistes, de nutritionnistes, de statisticiens, etc., rapportera des données plus précises permettant de réaliser les conditions envisagées ci-dessus.

2° *Etude du sexe.*

Entre 1940 et 1949, sur 1.658 cancers de tout siège qui ont été décelés en A.O.F. et enregistrés à l'Institut national d'hygiène de Paris, il y a 393 cancers primitifs du foie, dont 222 cas chez l'homme, 42 chez la femme et 129 de sexe non précisé.

La statistique de la National Cancer Association of South Africa (1931-1935) révèle également une plus grande proportion d'hépatome malin chez l'homme. Après un examen portant sur une population de 600.000 habitants et sur un total de 431 cancers, on trouve chez l'homme 212 néoplasmes dont

53 carcinomes hépatiques primaires et chez la femme 219 cancers dont 18 primitifs du foie.

	AUTEURS	
	P. DENOIX pour l'A.O.F. (1940-1949) I.N.H.	Nat. Can. Assoc. of South Afr. (1931-1935)
Nombre de cancers	1.658	431
Nombre de cancers du foie.	393	71
<i>Hommes :</i>		
Cas observés	222	53
%	39	24,3
<i>Femmes :</i>		
Cas observés	42	18
%	10	4,57
Sexe non précisé	129	—

Malgré le caractère provisoire de ces chiffres, ils corroborent néanmoins l'accord de tous les auteurs sur la prédominance du carcinome hépatique primitif dans le sexe masculin.

Dans les pays de race blanche, on le rencontrerait environ six fois plus chez l'homme que chez la femme, d'après EISENBETH et les auteurs américains. Si l'on admet, comme le fait justement remarquer NINARD, qu'on puisse, dans une certaine mesure, appliquer à l'homme les résultats de la pathologie comparée, on constate que chez les animaux cette prédisposition des mâles au cancer hépatique primitif est semblable à celle observée dans l'espèce humaine. Faut-il envisager des facteurs prédisposants d'ordre hormonal ?

3° Age d'apparition.

Dans les pays tempérés de race blanche, le carcinome primaire du foie atteint sa plus grande fréquence en principe entre cinquante et soixante ans d'après EWING et NINARD, entre cinquante-cinq et cinquante-neuf ans d'après GREENE. C'est

exceptionnellement que des cas ont été signalés chez l'adulte de moins de quarante ans et chez l'enfant. Or, dans les pays tropicaux et plus particulièrement chez les Noirs d'Afrique, l'âge moyen d'apparition du cancer primitif du foie est plus bas et le maximum des cas se situe entre vingt et quarante ans d'après BERGERET, et entre trente et quarante ans d'après VINT. La récente étude de la distribution suivant l'âge établie par l'Institut national d'hygiène d'après les dossiers africains (et dont nous reproduisons le tableau ci-après), montre que l'âge de plus grande fréquence semble en effet se placer avant quarante ans dans les deux sexes (malgré le petit nombre des cas féminins).

Age	Sexe masculin	Sexe féminin
15 — 19	4	2
20 — 24	9	2
25 — 29	17	3
30 — 34	18	6
35 — 39	37	9
40 — 44	32	2
45 — 49	24	—
50 — 54	8	2
55 — 59	7	1
60 — 64	6	1
65 — 69	3	—
70 — 74	3	1
75 — 79	1	—
Total	169	29

A cause de l'absence de répartition par âge de la population considérée, P. DENOIX déconseille toute interprétation hâtive et invite à remarquer le fait que le Noir africain, possédant un âge moyen de trente années environ inférieur à celui du Blanc, la courbe démographique baisse rapidement vers la quarantaine. Cette notion d'âge moyen différent, aggravée par l'absence de toute démographie utilisable pour le moment dans ces pays, apporte, suivant cet auteur, une expli-

cation toute différente à la notion de « cancer, maladie de la civilisation ». Si, en général, il y a peu de cancer dans les régions où la civilisation moderne a pénétré depuis peu, c'est que d'une part dans ces contrées on meurt jeune et, d'autre part, la densité médicale y est insuffisante pour déceler tous les cas de tumeurs malignes.

Mais les données statistiques étant particulièrement variables suivant les pays et les auteurs, et imparfaites dans leur nature même, nous ne saurions insister davantage sur ce chapitre, réservant à des études ultérieures le soin de les préciser en coordonnant leurs termes.

Envisageons successivement les principaux facteurs susceptibles d'influer sur la genèse du cancer primitif du foie et essayons de dégager le rôle de chacun d'eux.

FACTEUR RACIAL

Faut-il voir dans la fréquence anormalement élevée du carcinome primaire hépatique chez les Noirs africains une caractéristique génétique raciale comme certains auteurs semblent le soutenir ! Les preuves données pour étayer cette hypothèse ne paraissent pas suffisantes à l'heure actuelle. GILLMAN trouve un rapport entre la grande fréquence de l'épithélioma primitif du foie et le nombre des cellules multinucléées existant dans le parenchyme hépatique du Bantou normal. Au lieu de 5 % de cellules binucléées chez l'Européen, on en dénombre 10 à 24 % chez le Bantou qui présenterait en outre un foie plus volumineux. Ce phénomène de régénération cellulaire et d'hypertrophie compensatrice ne peut, à notre avis, être considéré comme uniquement racial; son déclenchement par des facteurs exogènes extra-génétiques nous paraît plus vraisemblable. D'ailleurs, la présence en plus grand nombre de ces éléments cytologiques n'a pas été signalée dans d'autres races noires africaines sujettes à l'hépatome malin avec une intensité au moins équivalente. Notons par ailleurs qu'ARAPAW (cité par NINARD) a déjà observé dans le foie de la souris une augmentation des éléments binucléés après ingestion de certains ali-

ments. Le rôle du facteur exogène dans la régénération cellulaire hépatique apparaît ainsi nettement et l'argument en faveur de l'hypothèse raciale du carcinome hépatique primitif semble très contestable.

Comme deuxième argument pour appuyer la thèse raciale de l'hépatome malin, on cite souvent l'expérience suivante de DE LIGNERIS, dérivée elle-même des expériences initiales de M.L. SHABAD. Après avoir injecté à des souris des extraits hépatiques de diverses provenances humaines : foie cancéreux de Bantou, foie non cancéreux de Bantou et foie non cancéreux d'Européen, l'auteur a noté que les extraits de foie non cancéreux de Bantou pouvaient produire des tumeurs de la peau, alors que les extraits hépatiques non cancéreux d'Européen ne possédaient pas cette propriété. DE LIGNERIS estime donc qu'on peut admettre l'existence chez les Bantous d'un principe carcinogénétique d'origine endogène qui est aussi bien responsable de la tumeur cutanée que son injection provoque chez la souris, que de la haute fréquence du cancer hépatique primaire sévissant dans cette race noire sud-équatoriale. Bien que ces expériences aient été confirmées par I. HIEGER, nous pensons qu'il faille se montrer très prudent dans leur interprétation. BUTENANDT et GUMMEL ont eu des échecs en opérant de la même façon avec l'insaponifiable des lipides du foie.

D'ailleurs, attribuer à une réaction biochimique humaine une interprétation uniquement raciale, nous paraît quelque peu spécieux. Car les résultats obtenus à l'Institut du cancer par Ch. SANNIE, R. TRUHAUT, M. et P. GUÉRIN dans la production de sarcomes chez la souris par l'injection d'extraits obtenus à partir de foie de malades cancéreux de race blanche ont permis de soulever l'hypothèse biologique générale de formation endogène de facteurs carcinogènes chez l'homme, quelle que soit la couleur de son revêtement cutané. Au cours de recherches plus récentes aux U.S.A., STEINER et ses collaborateurs ont trouvé que 21 % d'extraits hépatiques de provenance humaine contenaient le facteur carcinogène. Il est important de noter que ce facteur existe dans le foie de cancéreux et de non cancéreux, de cirrhotiques et de non cirrhotiques, de Blancs comme des Noirs. En ce qui concerne plus particulière-

ment les Négro-Africains, STEINER écrit : « Ainsi, le facteur carcinogène hépatique des Bantous est d'origine exogène et non essentiellement racial comme on l'a prétendu. »

A propos du facteur blastogénétique engendré par le foie, des objections ont été soulevées par les travaux du Japonais MORI et collaborateurs (1940-1942), montrant que l'addition d'extraits hépatiques à un régime contenant une substance fortement carcinogénétique : le diméthylaminoazobenzène empêche ou retarde chez la souris la production d'hépatomes expérimentaux. Mais plus récemment, en 1947, HARRIS et ses collaborateurs ont insisté sur le caractère partiel de la protection conférée par l'extrait hépatique, le développement de la tumeur étant simplement retardé mais non inhibé.

Il n'est pas suffisant d'invoquer la prédisposition raciale pour expliquer la grande fréquence du cancer primitif du foie en Afrique noire. Dans une étude comparative publiée en 1944 sur le carcinome primaire hépatique chez les Négro-Africains et les Négro-Américains, E.-L. KENNAWAY a montré que la carte des Etats d'U.S.A. dont la population contient plus de 10 % de Noirs, ne coïncidait pas avec celle où la proportion du cancer primitif du foie est la plus forte. D'ailleurs, chez les Négro-Américains dont la filiation ethnique directe avec les Négro-Africains n'est interrompue que par trois siècles, le taux de fréquence de l'épithélioma primitif du foie n'est pas aussi élevé qu'en Afrique intertropicale. Ces constatations de valeur, encore une fois, ne militent pas en faveur de la pathogénie raciale du carcinome hépatique primaire.

En parcourant la littérature médicale internationale, il apparaît que les Noirs d'Afrique partagent leur redoutable aptitude à développer l'hépatome malin avec les Indonésiens, les Philippins et les Mélano-Hindous. Or, aucune parenté raciale n'existe entre ces divers peuples. Il est aisé par contre de remarquer leur commune situation géographique intertropicale; c'est ce qui a fait écrire à BONNE : « La fréquence du cancer primitif du foie dans les régions tropicales, quand elle est comparée à celle des régions tempérées, lui donne le droit d'être appelé une maladie tropicale. » Il se pose alors la question de l'état histiofonctionnel du foie dans les régions inter-

tropicales du globe en dehors des états pathologiques nettement définis. La viciation des fonctions métaboliques hépatiques avec production *in loco* de tumeurs malignes, est donc liée à des facteurs exogènes communs, propres à ces contrées chaudes du globe. Ce sont ces différents facteurs que nous allons essayer d'analyser un à un.

FACTEUR PARASITAIRE

Il a été souvent incriminé. Rappelons que BULLOCK et CURTIS ont pu provoquer expérimentalement un sarcome hépatique chez le rat en lui faisant ingérer des œufs de *Cysticercus fasciolaris*. ANDERSON a bien montré dans sa thèse les réactions néoplasiques dues aux helminthes; à côté d'hyperplasies bénignes, des cas de métaplasie maligne ont été signalés.

Parmi les métazoaires parasites de l'homme, on distingue :

- les trématodes, vers plats, nus, à corps non rubanné, pourvu d'une ou de plusieurs ventouses; type : douve, schistosome;
- les nématodes : vers cylindriques, souvent grêles; type : ascaris, ankylostomes, oxyures, etc.;
- les cestodes : vers rubannés à corps segmenté; type : tænia.

1° Rôle des trématodes.

Les distomiens ont été souvent incriminés, particulièrement en Extrême-Orient, de provoquer des métaplasies hépatiques. En 1928, NAUCK et BACKIANG LIANG observent à l'autopsie d'un Chinois avec des lésions d'hépatite chronique et d'angiocholite hyperplasique dues au *Clonorchis sinensis*, un cancer primitif du foie. L'association distomatose à *Fasciola hepatica* (grande douve) avec cholangiome malin n'a pas été signalée. Mais l'Afrique noire n'étant pas une terre d'élection pour le *Clonorchis*, aucun rôle déterminant ne saurait être attribué aux petites douves dans le cancer hépatique qui nous occupe ici.

Le problème est tout différent en ce qui concerne les schistosomes, très répandus dans toute l'Afrique tropicale. Dans l'infestation à *Schistosoma mansoni*, les lésions hépatiques sont la règle. L'étude histologique des viscères au cours des bilharzioses a été faite par MIURA KATSURADA, BRUMPT, LETULLE et NATTAN-LARRIER. Le foie est plus ou moins hypertrophié; Ch. JOYEUX trouve cependant l'atrophie dans 13 % des cas. Le parenchyme hépatique présente au début une inflammation diffuse accompagnée ou non de dégénérescence graisseuse; plus tard, s'installe une cirrhose avec des nodules parasitaires limités par un tissu fibreux, cicatriciel. Les canalicules biliaires subissent des déformations, des épaississements accompagnés de néoformations. Très souvent, il y a envahissement pigmentaire des cellules de Küppfer.

Sur 36 cancers primitifs du foie, PIRÉ en 1927, à l'Institut des recherches médicales de l'Afrique du Sud, trouve des schistosomes dans 10 cas. MOUCHET et FRONVILLE ont publié au Congo belge, en 1918, l'observation d'un cancer alvéolaire du foie survenu comme complication d'une bilharziose intestinale. MAC VIVAR signale aussi la fréquence du cancer hépatique associé à la bilharziose.

Cependant, l'étiologie bilharzienne de l'hépatome malin est de plus en plus discutée. BERMAN fait remarquer la présence exceptionnelle du carcinome primaire hépatique dans les populations riveraines du Nil, infestées de schistosomes dans 70 à 90 % des cas. Cette réserve est confirmée par GEYER qui écrit en A.O.F., après avoir identifié histologiquement 54 foies cancéreux : « ... Sur les nombreux foies examinés au laboratoire, nous n'avons jamais pu mettre en évidence des inclusions parasitaires, ni mettre spécialement en cause la bilharziose, dont on a invoqué le rôle cacérigène. » Le Professeur BRUMPT fait également des réserves sur ce rôle.

De nouveaux témoignages sont nécessaires pour éclairer le rôle éventuel joué par les schistosomes dans le déterminisme de l'épithélioma hépatique du Noir, car, comme le remarque le Professeur BRUMPT : « Les documents fournis jusqu'à ce jour sont trop insuffisants au point de vue numérique pour permettre d'avoir une opinion déterminée. »

2° Rôle des nématodes.

Ascaris, oxyures, ankylostomes, trichocéphales, etc., bien qu'ils soient des parasites cosmopolites, abondent surtout dans la zone intertropicale à cause des conditions climatiques. Leur sécrétion toxique a été mise en évidence depuis longtemps par MINGAZZINI et WEILAND. Plus récemment, MANDOUL et MACHEBŒUF ont étudié sur le cobaye l'activité toxique mortelle des extraits trichloracétiques d'ascaris du cheval. M. ROCHE, E. SILVA et GRANA ont pu provoquer des chocs mortels chez le chien par l'injection d'extraits désalbuminés d'ascaris humains. Aussi, la démonstration est faite que les extraits vermineux purifiés renferment encore des poisons de nature polypeptidique, semblables à ceux des venins et des toxines microbiennes. Au cours du parasitisme intestinal chronique fréquemment rencontré en Afrique noire, il est logique d'admettre la diffusion discrète mais continue de toxine vermineuse vers le foie et la détermination de lésions hépatiques, première phase du cycle pluriphasique : hépatique — cirrhose — cancer.

3° Rôle des cestodes.

Parmi les téniaïdés, le *Tænia saginata* est le plus répandu en Afrique tropicale. Le kyste hydatique du foie (dû à l'embryon hexacanthé du tænia échinocoque) est parfois associé au cholangiome malin; quelques observations ont été rapportées (hors du continent noir toutefois) par MULLER, DIBBELT, ALLEN, etc. (cités par EISENBETH et NINARD).

Mais LETULLE admet que les téniasis, en général, peuvent provoquer des lésions dégénératives bénignes du foie.

En 1933, PLAZY et DAMANY ont rapporté un cancer primitif du foie chez un Noir porteur de kyste hydatique.

FACTEUR INFECTIEUX

Au cours des maladies infectieuses pour lesquelles hélas ! l'Afrique centrale semble être une terre privilégiée, les altérations anatomiques du foie sont à peu près constantes. En

général, la dégénérescence parenchymateuse constitue la lésion initiale; l'hyperplasie conjonctive, point de départ de la sclérose, apparaît comme une sorte de réparation anatomique. Ainsi s'installe progressivement la cirrhose dont le remaniement structural peut aboutir à des métaplasies cellulaires.

Diverses infections peuvent être en cause, mais dans cette étude nous nous contenterons de citer les principales, soit qu'elles aient une action élective sur la glande hépatique, soit qu'on les rencontre communément en Afrique noire.

1° *Rôle de la syphilis.*

Au fur et à mesure que les documents statistiques gagnent en précision, les rapports syphilis et cancer s'estompent peu à peu. C'est pourquoi il convient de rester très prudent jusqu'à plus ample information.

CUNNINGHAM trouve le tandem syphilis-cancer quatre fois sur 14 cas de carcinome primaire du foie, tandis que GUSTAFSON l'a relevé dans 22 % des cas sur 62 observations. Au Soudan français, ARETAS et DELAHOUSSE signalent l'association syphilis-cancer. Le B.W. systématique dans l'hépatome malin du Noir, ne semble pas inutile pour préciser le rôle exact de la syphilis dans la carcinidie hépatique africaine.

2° *Rôle du paludisme.*

Il est intéressant de connaître l'influence du paludisme dans le problème qui nous occupe ici, car c'est l'infection la plus répandue en Afrique intertropicale. Une récente étude de J.-M. MONTELLIER souligne le désaccord des auteurs sur son rôle dans la genèse du cancer. En 1901, KRUIZE a noté que le cancer était plus fréquent dans les régions d'Italie où sévissait le paludisme. Au II^e Congrès de la lutte contre le cancer tenu à Bruxelles en 1936, J. JOVIN a rapporté deux observations de tumeurs malignes dont l'évolution fut remarquablement influencée dans le sens d'une rémission par un paludisme d'invasion. L'auteur a ajouté que l'étude de la répartition du cancer, superposée à celle du paludisme, a montré la rareté du cancer où fleurit la malaria. J. BRAULT, par contre, est d'un

avis opposé : « Quelques auteurs ont prétendu que les pays à malaria étaient peu favorables pour le cancer. C'est là une opinion en contradiction avec l'expérience. »

Ainsi, l'influence exacte du paludisme sur le cancer, en général, n'est pas encore élucidée. En Afrique noire, il ne semble pas que les chercheurs se soient penchés sur l'interférence paludisme chronique — cancer primitif du foie. Mais les travaux de KELSCH, KIERNER et GÉRAUDEL avaient déjà insisté sur l'hépatite cirrhogène d'origine palustre. En A.O.F., GEYER confirme cette évolution des lésions du foie dans le paludisme chronique, et il note : « Le paludisme provoque une réaction lympho-conjonctive des espaces portes et par le fait même il amorce la cirrhose. »

Par ailleurs, le S.R.E. doué de propriétés carcino-inhibitrices se trouve souvent débordé dans les formes chroniques de la malaria; parfois même, on est en présence d'une véritable réticulo-endothélite palustre; cela explique en partie la diminution de l'action freinatrice de l'organisme sur le déclenchement des métaplasies cellulaires.

3° Rôle des hépatites à virus.

Il a été soutenu par LYNCH (cité par EISENBETH). Un cas assez récent de BOULIN, CAROLI et collaborateurs vient étayer cette étiologie; au décours d'une atrophie subaiguë cirrhogène, le processus secondaire a été dévié et au lieu d'une simple prolifération réparatrice des canalicules biliaires au sein d'un parenchyme effondré par endroits et hyperplasique en d'autres, les auteurs ont constaté le développement d'un processus nettement malin. ROULET signale que dans les hépatites épidémiques (ictère catarrhal), les coupes du foie montrent souvent des anomalies cellulaires.

Le foie est le siège d'agressions variées en Afrique centrale. Sans qu'il soit possible de reconnaître au facteur infectieux un caractère spécifiquement blastomatogénétique, son rôle déterminant dans la préparation de l'hépatite précancéreuse est à retenir ainsi que dans le blocage du S.R.E. kuppfférien.

FACTEURS TOXIQUES

A cause de son rôle cirrhogène, l'alcoolisme a été accusé par GILBERT de faire le lit au cancer primitif du foie. La remarque de Ch. JOYEUX : « L'alcool se répand avec la civilisation », est surtout vraie dans les villes où les Indigènes consomment des alcools forts, importés d'Europe. La religion islamique et la prohibition administrative gênent l'extension de l'alcoolisme dans certaines régions. En 1920, NOGUE observait au Sénégal « la grande fréquence des cirrhoses chez les Indigènes, bien que l'immense majorité n'absorbe aucune boisson alcoolique ». Mais dans certains pays, les autochtones arrivent avec des instruments de distillation improvisés à retirer des alcools de la sève de plusieurs végétaux. Le « sodabi » ainsi obtenu dans le Bas-Togo et le Bas-Dahomey titre facilement 40 à 50°. L'usage des boissons fermentées, type « vin de palme », est assez courant. Pour PRATES, l'alcoolisme serait la cause de la grande fréquence du cancer primitif du foie en Mozambique.

Bien qu'il soit difficile de hiérarchiser les facteurs pathogéniques de la cirrhose alcoolique du foie, il apparaît, comme l'a si bien démontré Ch. CONNOR, qu'à côté de l'élément principal : la consommation exagérée d'alcool, doivent intervenir les conditions ordinaires de l'alimentation. L'observation clinique et l'expérimentation chez l'animal ont montré qu'un régime bien équilibré dans ses divers éléments, riches en vitamines, provoque rarement, même avec une consommation d'alcool un peu forte, l'apparition de la cirrhose. Le rôle de l'alcoolisme dans le déterminisme lointain du cancer primitif du foie chez le Noir-Africain paraît donc bien limité.

Parmi les autres facteurs toxiques doués du pouvoir électif d'engendrer l'hépatome malin chez les animaux de laboratoire, citons certains hydrocarbures, tels que le para-amino-benzène et diméthylaminoazobenzène ou jaune de beurre. La prospection géologique ayant pour but la découverte de nappes souterraines d'hydrocarbures en Afrique centrale n'étant qu'amorcée, aucune hypothèse valable, d'apport de carbures cancéri-

gènes exogènes, ne peut à présent être émise pour expliquer la carcinidie hépatique tropicale. Rappelons toutefois la formation de certains hydrocarbures dans l'organisme animal à partir des fermentations microbiennes des glucides et des protides.

Pour être complet, signalons l'observation au Maroc de NINARD et HINTERMANN, de l'apparition de tumeur de la travée hépatique chez les porcs nourris aux tourteaux; l'hypothèse d'une étiologie toxique végétale similaire a été envisagée pour expliquer la fréquence du carcinome primaire du foie chez les Négro-Africains.

FACTEURS ALIMENTAIRES

Les principaux défauts des régimes alimentaires africains sont les insuffisances en calories, en protéines et en vitamines. Tout le monde sait le rôle prépondérant que joue le foie dans le métabolisme, la distribution et l'utilisation des facteurs alimentaires. L'importance étiologique de la nourriture dans la genèse des lésions hépatiques a été mise en évidence chez les Bantous par BERMAN, et chez les Indonésiens par BONNE. En A.O.F., PALES et BERGERET accordent une place considérable au facteur alimentaire dans le déterminisme de l'hépatite cirrhogène communément rencontrée chez les Noirs.

1° *Rôle des glucides.*

Le régime des Indigènes de l'Afrique centrale comprend un excès d'hydrates de carbone provenant principalement du manioc, du maïs, du mil et plus accessoirement du riz et de rhizomes divers : patate, igname, taro. L'action des glucides en cancérologie expérimentale est diversement interprétée par les différents auteurs et semble varier suivant les sources. Pour MOSINGER, les holosides abondamment ingérés exercent une action accélératrice. Mais MAISIN a montré le rôle inhibiteur particulier de la farine de seigle sur le développement du cancer primitif du foie chez les rats nourris avec un mélange

de farine de seigle, d'huile d'olive et de jaune de beurre. Par contre, NAKAHARA, FUJIWARA et RHOADS ont démontré l'action favorisante du riz chez les animaux. J. GILLMAN, en soumettant pendant quatorze mois des rats au régime de base des Bantous (bouillie de maïs mélangée de petit lait), a provoqué chez eux des lésions hépatiques diverses allant de l'infiltration graisseuse diffuse à la cirrhose nodulaire.

D'ailleurs, l'excès glucidique peut favoriser l'agression du foie d'une façon indirecte et imprévue, comme l'a fait remarquer LEMAIGRE : « L'excès de glucides est responsable de l'irritation enregistrée sur l'intestin par l'excèsif développement de la flore saccharolytique et de l'acidité qui s'en suit, provoquant ainsi une hypersécrétion de mucus et de nucléoprotéines; la flore protéolytique prend alors à son tour un grand essor et engendre secondairement un syndrome de putréfaction, milieu où les protozoaires intestinaux trouvent les conditions les plus favorables à leur pullulation. » Leurs toxines diffusent par le système porte et viennent léser la glande hépatique.

2° *Rôle des lipides.*

Les principales matières grasses entrant dans l'alimentation du Noir Africain sont les huiles végétales extraites sur place : huile de palme, huile de coprah, l'huile d'arachide, huile de palmiste, beurre de karité. Les graisses d'origine animale sont consommées en quantité insuffisante.

D'après MILLER et collaborateurs, certaines huiles (huile de blé, par exemple) auraient une action carcinogénétique chez les animaux de laboratoire. D'autre part, les résultats expérimentaux de l'Ecole de Roffo confèrent aux lipides oxydés par chauffage et riches en cholestérol la valeur de corps cancérigènes. D'ailleurs, ce processus d'oxydation peut s'effectuer dans l'organisme lui-même quand son métabolisme est défectueux.

Une étude expérimentale approfondie de la ration lipidique du Noir doit permettre de déterminer avec précision le rôle de ce facteur dans le déclenchement de l'hépatite cirrhogène précancéreuse. Les caractères qualitatifs importent plus que la

quantité globale des graisses ingérées, car ce sont les acides gras saturés qui sont cancérigènes... GYORGY et GOLDBLATT ont montré que l'administration des acides gras libres non saturés, comme l'acide linoléique par exemple, diminue l'action cirrhogène du régime. De même, CANNON et collaborateurs ont observé que le degré d'infiltration graisseuse du foie chez le rat est proportionnel au degré de saturation du lipide ingéré par l'animal.

3° *Rôle des protides.*

La carence en protéines dt régime du Noir Africain a été soulignée ces dernières années par tous les auteurs qui se sont penchés sur le problème de la nutrition en Afrique tropicale. Dans les pays tempérés, un régime équilibré doit renfermer par jour, d'après BIGWOOD, une quantité de protides égale en grammes au nombre de kilogrammes représentant le poids moyen des individus; le quart au moins de ces albuminoïdes doit être d'origine animale. Il semble, d'après cet auteur, que cette règle soit aussi valable pour les pays chauds.

Les acides aminés essentiels à l'homme abondent dans les protéides animaux, principalement dans le lait, la viande, les œufs; substances que les Noirs n'ont pas la possibilité de consommer en quantité suffisante. Un caractère important à rappeler réside dans le fait que l'acide aminé n'est pas synthétisable par l'organisme, d'où la nécessité primordiale de son apport alimentaire. Les protéines végétales couramment utilisées sont fréquemment déficientes en ces monopectides indispensables.

L'incorporation d'extraits protidiques d'organes animaux : extrait de foie, pulpe de rate, blanc d'œuf, extrait parathyroïdien, etc., au régime toxique contenant du jaune de beurre, a montré aux chercheurs américains et japonais l'action inhibitrice certaine des protides sur le développement du cancer primitif du foie chez les animaux. En se référant à ces expériences, divers auteurs ont insisté sur le rôle éminent que jouerait la carence protidique du régime alimentaire du Noir dans la carcinidie hépatique africaine.

Le mode d'action des protides en tant que facteur carcino-freinateur n'est pas complètement élucidé, mais leur influence inhibitrice vis-à-vis de la cirrhose a été abondamment prouvée. Rappelons les expériences initiales de RICH et HAMILTON, puis celles de GYORGY et GOLDBLATT provoquant chez l'animal une cirrhose anatomiquement semblable à la cirrhose de Laënnec par un régime pauvre en protides, mais sans apport toxique. Il a été reconnu que l'action protectrice des protéines sur le foie serait due à la présence de certains amino-acides tels que la choline et surtout la méthionine douée d'action lipotrope. Ch. AUFFRET et F. TANGUY, en dosant à Dakar la teneur en méthionine du sang d'Africains, trouvent une déficience dans quelques cas, mais les résultats qu'ils obtiennent sont trop variables dans l'ensemble pour autoriser des conclusions bien définies.

4° *Rôle des vitamines.*

En Afrique noire, si les carences vitaminiques classiques sont rares, les états de subcarences en certains éléments sont très répandus. Il n'échappe à personne que la glande hépatique tient sous son contrôle le jeu de ces bio-catalyseurs. L'alimentation du Noir Africain est déficiente en vitamines A et C et en complexe B (la riboflavine en particulier). Or, les expériences de NAKAHARA et collaborateurs ont mis en évidence l'action freinatrice de la vitamine B2 sur la production expérimentale de l'hépatome malin chez le rat. Riboflavine, amide nicotinique, acide pantothénique semblent, dans certaines conditions d'administration, neutraliser le jaune de beurre et retarder l'apparition du cancer primitif du foie au laboratoire. MOSINGER a signalé l'action carcino-stimulante de la vitamine B1 (aneurine) et B4 ou biotine. LEWISOHN a montré que l'acide folique guérit 40 % de cancers expérimentaux quand il est administré d'une façon prolongée. Pour HUTCHINGS, c'est un dérivé de cet acide folique ou vitamine B12, l'acide glutamyl-glutaminique, qui a des propriétés antinéoplasiques. D'après MOSINGER, la vitamine C accélérerait la croissance des tumeurs. Les auteurs sud-africains (cités par CORNIL) insistent particu-

lièrement sur une déficience en vitamine A du régime alimentaire des Bantous.

Les travaux d'OSBORNE et de MENDEL (cités par R. HAZARD) ont montré que certains acides aminés jouent un vrai rôle vitaminique. Alors que les uns, tels que l'arginine, la leucine, l'histidine, la thyrosine, la cystéine et le glycocolle, stimuleraient tout processus cancéreux, les autres, tels que la bétaine, la choline et la méthionine protégeraient électivement le foie. La méthionine interviendrait dans la transméthylation indispensable pour le métabolisme des graisses.

Après l'analyse des facteurs alimentaires, il nous semble que le développement du carcinome primaire hépatique dans les pays tropicaux soit lié dans une large mesure aux erreurs nutritionnelles, au déséquilibre alimentaire, à la carence en protides, en certaines vitamines (B2) et en amino-acides, et à l'excès des glucides et parfois des lipides végétaux.

FACTEURS ENDOGENES

MOSINGER a écrit : « La transformation de substances organiques normalement inactives en corps cancérigènes, apparaît d'ores et déjà très vraisemblable. » La parenté chimique entre certains hydrocarbures d'une part, les acides biliaires et les hormones sexuelles d'autre part, a conduit quelques chercheurs à savoir si ces substances physiologiques ne devenaient pas blastogénétiques *in vivo* sous certaines conditions.

1° Rôle des acides biliaires.

DRUCKERY, RICHTER et VIERTHALER ont néanmoins constaté que le déhydronarcholène, substance intermédiaire dans la préparation du méthylcholanthrène à partir des acides biliaires, habituellement non cancérigène, pouvait le devenir sous l'action des colibacilles de l'intestin. STEINER obtient, en injectant à des souris de l'insaponifiable extrait de la bile humaine, 5 sarcomes sur 33 animaux après vingt-quatre mois (1942).

Bien que la transformation des acides biliaires en substances cancérigènes n'ait pas encore été démontrée *in vivo*, on

a pensé, à la lumière des faits précités, qu'une déviation dans le métabolisme de ces acides biliaires pendant un temps prolongé, pourrait engendrer le carcinome primitif du foie. Simple hypothèse que des recherches ultérieures viendront préciser.

2° Rôle des hormones sexuelles.

Les travaux de COOK et collaborateurs ont montré que les carbures cancérigènes possèdent des propriétés œstrogènes et leur structure, avec le noyau « phénanthrène », rappelle celle des hormones sexuelles. Chez l'homme, on a signalé la présence de quantité anormale de folliculine dans les urines des cancéreux. Les travaux de ZONDEK ont prouvé que la folliculine injectée expérimentalement est fixée en grande partie par le foie. N.-B. TALBOT a montré que le foie contenait vraisemblablement une estérinase capable de détruire les œstrogènes *in vivo* et *in vitro*. A la suite d'injections massives ou prolongées de benzoate d'œstradiol en vue de déclencher des mitoses hépatiques anormales ou la formation de monstruosité nucléaires, premier stade de la cancérisation, J. LOEPER n'a obtenu que des lésions de dégénérescence vacuolaire sans atteinte des cellules de Küpffer ni des espaces portes. Mais avec le diéthylstilbœstrol, il a obtenu précocement des hyperplasies nucléaires et des mitoses normales comme l'avait déjà signalé W. MALLENDORF.

C'est en se basant sur ces divers éléments d'expérience ou d'analyse biologique que P.-N. DAVIES a tenté d'expliquer, d'une manière aussi ingénieuse que peu convaincante, l'étiologie du carcinome hépatique primitif des Noirs. Cet auteur affirme que, par suite des lésions hépatiques précoces ou de la carence en vitamine B2 ou en facteur lipotrope du régime alimentaire, il se produit une inactivation des substances œstrogènes chez le Noir, inactivation conditionnant la formation du corps tumorigène (qu'il rapproche du très hypothétique « facteur de Ligneris »). A l'appui de ce concept, DAVIES signale chez les Nègro-Africains une « œstrinization » quasi générale, se traduisant dans le sexe masculin par une « gynécomastie souvent associée à une atrophie testiculaire et à une oligosper-

mie », et dans le sexe féminin, par une mastose hypertrophique. Ces constatations faites au Kenya ne peuvent en aucun cas être généralisées à l'Afrique noire entière; les déductions que l'auteur en tire pour expliquer la pathogénie des tumeurs malignes du foie nous paraissent hâtives et d'une valeur contestable.

La lutéine se présente comme un facteur protecteur sur le foie des animaux soumis à un régime d'intoxication expérimentale; elle augmente la charge glycogénique de la glande hépatique.

Certains auteurs (J. FLAKS et A. BER) signalent que le propionate de testostérone semble doué de propriétés inhibitrices sur les cancers de la peau provoqués par le méthylcholanthrène ou le benzopyrène. Mais en ce qui concerne les tumeurs du foie, AMANO et TOMITA notent que l'hormone mâle augmente la proportion d'hépatomes chez les rats mâles soumis au régime cancérigène, tandis que rien de semblable n'a été remarqué chez les femelles; et de cette expérience les auteurs déduisent que la fréquence du carcinome hépatique primitif chez les sujets du sexe masculin est attribuable en partie à l'influence de l'hormone sexuelle mâle.

Il semble prématuré de se prononcer sur le rôle éventuel des hormones sexuelles dans la genèse de l'épithélioma primitif du foie en Afrique. Mais toute recherche dans ce domaine a le mérite d'amorcer une double prospection; d'une part, établir d'une façon complète les données étiopathogéniques de la carcinidie hépatique tropicale; d'autre part, préciser les connaissances anthropobiologiques susceptibles d'aider à pénétrer le sens des faits concernant la pathologie générale du Noir.

En résumé, les causes des lésions hépatiques et du cancer primitif du foie en Afrique intertropicale sont nombreuses et varient suivant les régions. Dans bien des cas, du fait de l'intrication des facteurs étiologiques, il est impossible de faire la part de responsabilité exacte de chacun d'eux. Mais à l'heure actuelle, il semble établi que dans le déclenchement de l'hépatite précancéreuse, les facteurs alimentaires jouent un rôle de premier plan.

En adoptant vis-à-vis de l'épithélioma primitif du foie du Noir Africain la conception tripode de DUSTIN qui considère la cancérisation comme le résultat de l'action combinée de trois facteurs :

- 1° un état local favorable, caractérisé par un mouvement continu de remaniement cellulaire;
- 2° un facteur spécifiquement cancérigène encore inconnu, mais pouvant être une substance physico-chimique engendrée par l'organisme lui-même;
- 3° le consentement de l'état général sous forme d'une action dynamique réglée par le S.R.E.;

nous trouvons chez les Indigènes de l'Afrique centrale :

- 1° une hépatite cirrhogène, témoin de l'irritation du parenchyme, causée principalement par :
 - le régime alimentaire déséquilibré et carencé en protides et en vitamines,
 - les toxines parasitaires d'origine intestinale,
 - les infections sanguicoles et hépatiques de toutes natures : syphilis, paludisme, virus;
 - 2° un facteur cancérigène d'origine endogène non encore isolé;
 - 3° le consentement d'un organisme essentiellement conjonctivo-histiocytaire facilité par le S.R.E. débordé par de trop nombreuses sollicitations.
-

DONNEES HISTOGENETIQUES DES ETATS PRE ET PARANEOPLASIQUES DU FOIE

Il est intéressant de rechercher l'histogenèse du cancer primitif du foie chez le Noir, afin de prévenir, autant que faire se peut, les processus mutagènes initiaux.

LA CIRRHOSE ET LE CANCER DU FOIE

La plupart des auteurs s'accordent pour considérer la cirrhose comme faisant le lit à la malignité. Généralement, les statistiques n'envisagent que la fréquence de la cirrhose dans les cas de cancer du foie. HANOT et GILBERT admettaient la coexistence du cancer et de la cirrhose dans 66,66 % des cas. Tandis que pour HERXHEIMER, c'est dans 82 % des cas, et pour APPEL et KARSNER, c'est dans 100 % des cas. Sans nous attarder à relever dans la littérature médicale mondiale le nombre de fois que divers auteurs ont noté l'association cirrhose-cancer, nous citerons néanmoins la plus récente statistique publiée par JAFFE en 1947, dans laquelle cette association se retrouve dans 90 % environ des cas. Suivant la nature histologique de l'épithélioma primitif du foie, NINARD trouve que le chiffre varie de 58 à 100 % des cas dans l'hépatome et de 42,8 à 62,5 % dans le cholangiome.

Plus rarement, les statistiques envisagent la fréquence du cancer du foie respectivement chez des sujets cirrhotiques et non cirrhotiques. Dans le travail d'OPHULS, le carcinome primaire du foie est 44 fois plus fréquent chez les cirrhotiques que chez les non cirrhotiques. Et dans celui de STEWART, 66

fois plus si l'on se limite aux cas certains. La cirrhose est d'ailleurs plus ou moins apparente.

Cependant, les liens génétiques entre les deux lésions sont encore discutés par certains auteurs qui n'admettent pas l'étape intermédiaire obligatoire de cirrhose. MARUYA, MILLER, GYORGY, VOEGTLIN, HARRIS et collaborateurs, etc., ont démontré expérimentalement la possibilité d'obtenir le cancer primitif du foie sans cirrhose. Pour EWING, la cholestase suffirait, par l'hyperplasie nodulaire qu'elle engendre, à favoriser l'éclosion d'un processus cancéreux.

Dans le cancer hépatique expérimental, provoqué par le jaune de beurre, OPIE a noté les stades anatomiques suivants :

- 1° « des néoformations canaliculaires à partir des canaux biliaires, occupant les espaces portes ;
- 2° une hyperplasie des cellules hépatiques (même sans cirrhose concomitante si le régime fourni à l'animal est riche en protides) ;
- 3° une hyperplasie secondaire des néocanalicules biliaires donnant dans certains cas des kystes en même temps qu'apparaît souvent de la cholangiofibrose ».

HARRIS fait remarquer que la cirrhose diminue le temps de latence et rend précoce l'apparition de la tumeur, et il insiste sur la notion que la cirrhose ne produit pas le cancer par elle-même. KLINE a observé que l'addition de l'acide aminobenzoïque au régime cancérigène réduit la proportion de cirrhose sans changer le pourcentage d'hépatome malin.

Mais pour ceux des auteurs qui admettent le lien entre la cirrhose et le cancer hépatique primitif (c'est la majorité à l'heure actuelle), il n'y a pas d'accord sur le mécanisme pathogénique.

Pour les uns (SCHUPPEL, KELSCH et KIERNER, HANOT et GILBERT, NINARD, etc.), cirrhose et cancers représenteraient des effets distincts et indépendants, bien qu'associés d'un même facteur pathogène. NINARD admet que le cancer évoluant rapidement peut brûler l'étape de cirrhose et se manifester alors que cette dernière lésion est à peine esquissée.

Pour les autres (SABOURIN, SIMMONDS, CORNIL et RANVIER, HERXHEIMER, etc.), c'est la cirrhose elle-même qui constituerait le facteur tumorigène. « Cette interprétation dérivée de la théorie générale de RIBBERT sur le rôle des hétérotopies cellulaires, considère comme un facteur cancérigène le fait que les cellules hépatiques se trouvent déplacées et circonscrites dans un stroma de cirrhose. » Mais les travaux récents des chercheurs américains infirment cette hypothèse dans le cas bien précis de cirrhose et cancer hépatique.

Pour FIESSINGER et LEROUX, la conception d'un facteur unique à la fois cirrhogène et cancérigène serait inexacte, et ces auteurs ont pu écrire : « Nous ne pensons pas, avec KELSCH et KIERNER, et avec HANOT et GILBERT, que la transformation cancéreuse soit la conséquence d'un même facteur irritatif que la cirrhose. » Ils soulignent que le cancer se développe électivement sur « une cirrhose bloquée ou résiduelle ». Pour ces deux auteurs, la transformation maligne résulterait d'une déviation anormale du processus hyperplasique qu'engendre la cirrhose bloquée. Il y aurait succession des deux processus : cirrhose et cancer; la transition serait faite par les hyperplasies réactionnelles qui, en même temps et en plusieurs endroits à la fois, subiraient la même évolution monstrueuse. Et ils concluent : « Ainsi nous apparaît l'adéno-cancer des cirrheses non comme une association de cirrhose et de cancer, mais comme une adjonction successive de cirrhose d'abord et de cancer ensuite. »

Pour NINARD enfin, il faudrait en définitive considérer comme lésion précancéreuse l'hépatite seule et non la cirrhose qui n'est qu'une manifestation fréquente, mais inconstante de celle-ci. D'après cet auteur, cette pathogénie expliquerait que les tumeurs puissent ou non être associées à une cirrhose. « L'hépatite peut être à la fois cirrhogène et cancérigène, mais elle peut être à la fois l'un ou l'autre seulement, et c'est ainsi qu'on peut avoir :

- des cirrheses sans tumeurs et c'est le cas le plus fréquent;
- des tumeurs sans cirrhose, très rares (le cancer évoluant rapidement);

— des tumeurs avec cirrhose, les plus communes. »

Cette façon de considérer les hépatites en général cadre mieux avec les résultats expérimentaux, car le même régime alimentaire qui détermine après une courte durée (deux à trois semaines) une hépatite, aboutit dans les expériences les plus prolongées (trois à cinq mois) à une cirrhose typique. La cirrhose apparaît donc comme une réaction inflammatoire ou dégénérative chronique, dans laquelle l'altération parenchymateuse conditionne la sclérose, la précède et l'accompagne.

D'après certains auteurs (MILLES, ALTHAUSEN et KERR), la cirrhose pigmentaire avec hémochromatose serait beaucoup plus souvent associée au cancer que les autres cirrhoses. Mais BINFORD, LAWRENCE, WOLLENWEBER et STEWART admettent actuellement que le pourcentage de carcinomes associés à la cirrhose commune ou à la cirrhose pigmentaire est sensiblement identique. D'ailleurs, dans une étude comparative des pourcentages de cas de cancers avec hémochromatose (9,33 %) et des cas de cancers avec cirrhose banale (7,3 %), STEWART fait remarquer que la différence entre ces deux taux, soit 2,67 %, est inférieure à « l'erreur standard » qui est de 3,37 %, et cet auteur juge inutile d'accorder la moindre signification au taux apparemment plus élevé noté dans l'hémochromatose.

Mais les travaux récents insistant particulièrement sur la formation spontanée *in loco* de facteur carcinogène hépatique chez l'homme en général, limitent la valeur des hypothèses pathogéniques précédemment citées. A la suite d'injection expérimentale d'extrait hépatique humain de toutes provenances à des animaux de laboratoire, STEINER et collaborateurs trouvent que 21 % de ces extraits renfermaient un facteur cancérigène endogène. Les extraits provenaient de foie de sujets cirrhotiques et non cirrhotiques, cancéreux et non cancéreux, de race blanche et noire. S'il est encore trop tôt de se prononcer d'une façon absolue sur l'interprétation de ces résultats expérimentaux, l'importance de cette découverte biologique n'échappe à personne. Préciser la nature de ce facteur blastogénétique endogène et déterminer les conditions de son action mutagène initiale restent le problème de l'avenir.

En adoptant le point de vue de HARRIS et collaborateurs qui ont noté que la cirrhose réduit la période de latence et rend plus précoce l'apparition de la tumeur expérimentale, nous pensons que l'étude des cirrhoses et des hépatites en général doit continuer à retenir l'attention de ceux qui se préoccupent du problème de la carcinidie hépatique africaine.

Bien qu'il soit malaisé de montrer sur l'homme vivant les lois évolutives diphasiques (hyperplasie-cancer) ou triphasiques (hyperplasie-tumeur bénigne-tumeur maligne) de mutation somatique évidente en cancérologie expérimentale, nous devons admettre avec GEYER, GILLMAN, VINT, ROULET et J.-M. MONTPELLIER que les désordres anatomiques variés du foie sous les tropiques équivalent parfois à de véritables lésions « précancéreuses » et que la phase intermédiaire de cirrhose est particulièrement fréquente dans le développement du carcinome hépatique primaire chez les peuples noirs africains. En A.O.F., GEYER affirme : « L'épithélioma primitif du foie est une cirrhose cancérisée. » Au Kenya, F.-W. VINT observe que la cirrhose est à peu près constante dans le carcinome primitif du foie, et il constate que 67 % des foies prélevés à l'autopsie des sujets décédés autour de trente ans, sont cirrhotiques. En quittant l'Afrique tropicale, SNIJDERS et BABLET notent également que 90 % des cancéreux hépatiques aux Indes néerlandaises sont reconnus cirrhotiques. ASKANASY précise que cette cirrhose, en grande majorité, est non alcoolique, tout comme en Afrique noire où STRACHAN note « qu'un foie bantou normal est chose relativement rare » ; cet auteur souligne l'existence presque constante d'un certain degré d'inflammation périportale avec hémochromatose, et il déduit une relation entre les perturbations métaboliques et la particulière fréquence du cancer hépatique primitif.

D'ailleurs, tout comme en Malaisie et aux Indes, les hépatites cirrhogènes débutent très précocement en Afrique inter-tropicale sous forme de dégénérescence graisseuse du foie chez l'enfant noir pendant la période qui suit le sevrage. Divers auteurs (J. et T. GILLMAN, TROWELL, PIERAERTS, BERGERET, etc.) ont décrit ce syndrome depuis 1945 en différents endroits du continent noir, soit sous des appellations particulières ou

bien sous le nom indigène de « Kwashiorkor ». Il se caractérise essentiellement par un syndrome cutanéomuqueux avec des troubles gastro-intestinaux : diarrhée et vomissements, un gros foie gras, lisse et ferme, mais non pas dur comme le foie syphilitique, une dénutrition maligne avec anémie et hypoprotéïnémie modérées, une hypothermie et parfois une chéilite, une blépharite et une stomatite. Taux de mortalité élevée dans la forme aiguë (60 à 80 % des cas). Les divers dosages biologiques n'ont mis en évidence, d'une façon formelle, ni une carence en vitamines du groupe B, PP ou A, ni une carence en méthionine. L'examen histologique *post-mortem* du foie révèle habituellement une infiltration graisseuse et parfois un discret début de cirrhose. Ce syndrome infantile tropical est provoqué par une alimentation déséquilibrée, trop riche en glucides et en lipides par rapport aux protéines animales et dont le pouvoir calorique reste élevé. Il est secondaire au sevrage, mais son mécanisme pathogénique n'est pas encore élucidé. BERGERET écrit à ce propos : « La stéatose hépatique diffuse du syndrome de dénutrition maligne de l'enfant noir (Kwashiorkor), sous sa forme mineure non mortelle, est susceptible d'évoluer vers la cirrhose dont elle serait le premier stade. Il semble bien qu'à la période critique de sevrage, l'alimentation de l'enfant africain, inadéquate, soit un bel exemple du régime diétotoxique qui compromet l'avenir du parenchyme hépatique et prépare le terrain à la cirrhose future. » Cet auteur signale avoir « rencontré sur des coupes histologiques de cirrhoses adultes, des images témoignant d'un processus ancien, avec des phases de régénération et des poussées de fibrose successives qui laissent supposer une origine lointaine de la maladie actuelle ». Et il poursuit « la notion de cirrhose latente pourrait combler la lacune qui existe entre une maladie de la première enfance et une affection plus fréquente dans l'adolescence ou l'âge adulte ». Malgré que le substratum de la mutation cellulaire de cirrhose en cancer soit difficile à préciser chez l'homme, le rapport de causalité continuera longtemps encore à être retenu.

CLASSIFICATION SOMMAIRE DES DEUX PRINCIPALES TUMEURS EPITHELIALES DU FOIE

Bien que l'étude histologique des tumeurs malignes du foie ne soit pas le but de ce travail, nous ne saurions clore ce chapitre sans en dire un mot. En effet, les cancers primitifs du foie communément observés en Afrique noire, sont des épithéliomas. Le sarcome hépatique paraît exceptionnel dans les études anatomo-pathologiques de BERMAN, GEYER, SMITH et ELMES, et ROULET. Seul, PRATES a rapporté un cas de sarcome fuso-cellulaire du foie en Mozambique. Cette remarque ne manque pas d'être surprenante si l'on sait que l'indice de sarcomatisation est particulièrement élevé chez le Noir et que le rapport S/E tend vers l'unité. Il est intéressant aussi de noter que l'infestation parasitaire expérimentale et les substances cancérogènes employées chez les animaux « sarcomatisent » le foie plutôt qu'elles ne « l'épithéliomatisent ». Beaucoup de mystère entoure encore la pathogénie complexe du carcinome primitif du foie chez les Nègro-Africains.

En ce qui concerne les tumeurs épithéliales, il existe un dualisme morphogénique et deux conceptions histogénétiques opposées ont été mises en avant : pour l'une, l'épithélioma hépatique proviendrait des canalicules biliaires; pour l'autre, il se développerait plutôt aux dépens des travées hépatiques proprement dites. D'ailleurs, MOSINGER nous apprend que la constitution cytologique d'une tumeur peut être distincte de celle de son tissu originel. Et à propos des tumeurs hépatiques malignes, J.-M. MONTPELLIER a pu écrire : « La morphologie du parenchyme néoplasique est loin de porter toujours la signature de l'élément matriciel. »

Cependant, d'après NINARD, « la seule morphologie néoplasique spécifique du foie est celle qui est issue de la travée » et qu'on appelle hépatome. Le cholangiome issu des voies biliaires serait relativement rare chez l'homme; il s'observerait surtout chez les animaux carnivores (chien, chat), sans doute à cause de la fréquence du parasitisme de leurs voies biliaires.

Le même auteur s'élève contre l'hypothèse de la transformation d'une variété cellulaire en l'autre, hypothèse envisagée par BENEKE, ORSOS, etc.; et il conclut : « Leur existence, quoique possible en cancérologie expérimentale, n'est pas encore prouvée d'une façon irréfutable en pathologie humaine. »

D'autre part, si la distinction chirurgicale de l'adénome solitaire à transformation maligne paraît justifiée, son individualisation histologique semble plus contestable à certains auteurs qui le considèrent non comme un type néoplasique vraiment autonome et stable, mais plutôt comme une forme de transition entre l'hyperplasie simple et l'épithélioma. Nous devons signaler que, parmi les tumeurs épithéliales du foie relevées en Afrique noire, la distinction entre hépatomes et cholangiomes est rarement faite.

Sans nous attarder à l'histologie de ces tumeurs épithéliales, notons cependant qu'hépatomes et cholangiomes présentent des caractères macroscopiques semblables en ce qui concerne l'aspect extérieur, le volume et le poids de la glande hépatique. Toutefois, pour NINARD, les cholangiomes offriraient quelques caractères distinctifs propres :

- siège → habituel dans la région hilare;
- consistance → plus ferme à cause de la nature fibreuse du stroma abondant;
- couleur → plus blanche, en raison de l'absence de la sécrétion biliaire.

Pour être complet, signalons la rareté du cancer hépatique secondaire en Afrique tropicale, par suite de la rareté relative du cancer du tube digestif. En A.O.F., GEYER en relève 3 en 1946 contre 54 primitifs, et cette constatation corrobore les données rapportées en 1935 par VINT au Kenya. Pour expliquer ce phénomène, certains auteurs (P. DENOIX en particulier) émettent l'opinion d'un balancement des localisations cancéreuses respectives à l'intérieur du système digestif; sous toute réserve, P. DENOIX rapproche le taux de morbidité de cancers du tube digestif 36 % et 3 % d'hépatomes malins chez l'homme aux U.S.A. de celui approximatif de l'Institut national d'hy-

giène de Paris 39 % d'hépatomes malins et 9 % de cancers du tube digestif chez l'homme en A.O.F. Mais des recherches ultérieures paraissent nécessaires pour préciser cette conception.

C'est grâce à la comparaison méthodique et patiente des divers processus de régénération hépatique et de mutation cellulaire, dont la diversité n'est peut-être qu'apparente, que les lois de l'histogenèse de l'épithélioma primitif du foie seront un jour nettement définies.

CONCLUSIONS

Cette étude n'a d'autre prétention que celle de récapituler les notions anatomo-cliniques, étio-pathogéniques et histogénétiques, présentement acquises dans le domaine de la carcinidie hépatique africaine, et de les rapprocher autant que cela est possible des résultats expérimentaux susceptibles d'éclairer leur déterminisme. Elle nous permet en outre de souligner quelques données physio-pathologiques sur lesquelles l'accord semble unanime et de soulever un certain nombre d'hypothèses que des recherches ultérieures plus poussées ne tarderont pas à fixer définitivement.

I. — Aux formes classiques de GILBERT, il convient d'ajouter au point de vue clinique :

- le cancer hépatique à type de « cirrhose aggravée » ;
- le cancer hépatique latent des cirrhotiques ;
- le cancer simulant un syndrome abdominal aigu ;
- le carcinome hépatique primaire de l'enfant.

II. — La pratique de la ponction-biopsie et de la péritonéoscopie avec biopsie dirigée, permettra de déceler les formes échappant au diagnostic clinique.

III. — Le cancer primitif du foie se place au premier rang des cancers observés en Afrique noire avec un taux de fréquence variable suivant les auteurs. BERMAN l'évalue à 37,4 % des néoplasmes identifiés chez les Bantous de l'Afrique centrale et australe ; GEYER à 33 % chez les Guinéo-Soudanais de l'Afrique occidentale, tandis que le taux provisoire retenu par l'Institut national d'hygiène de Paris est de 39 % chez les hommes et 10 % chez les femmes en A.O.F.

IV. -- Il semble apparaître chez des sujets relativement jeunes, entre vingt et quarante ans (mais ici la durée moyenne de la vie est beaucoup plus courte que dans les pays tempérés) et il touche électivement le sexe masculin.

V. — Dans l'immense majorité des cas africains, il se développe sur des foies histologiquement lésés, présentant des aspects d'hépatite évolutive ou de cirrhose résiduelle. Le processus de cette mutation cellulaire est d'ailleurs difficile à préciser.

VI. — Comme principaux facteurs étiologiques, on retiendra particulièrement chez le Noir Africain :

- le déséquilibre alimentaire avec la carence protidique et vitaminique du régime;
- la toxi-infection chronique d'origine intestinale causée par diverses parasitoses;
- les agressions infectieuses de toutes natures, notamment celles du paludisme, de la syphilis et des virus hépatotropes déclenchant une régénération pathologique et bloquant la fonction protectrice du S.R.E. (cellules de Küpffer).

VII. — Parmi les autres facteurs incriminés, il faut citer la cirrhose alcoolique. L'existence d'un facteur génétique proprement racial n'est pas prouvée. Mais la possibilité de provoquer le cancer du foie chez l'animal par injection d'extrait hépatique humain (provenant même de foies normaux) soulève le problème de la formation *in loco* de substances tumorigènes dont la nature reste à préciser.

Contrairement à l'action excito-mitotique de la folliculine dans le cas du cancer du sein, il est impossible à l'heure actuelle d'affirmer l'action blastomatogénétique élective d'une hormone sur le développement du cancer primitif du foie.

La transformation *in vivo* des acides biliaires et surtout des hormones sexuelles en ergones cancérogènes à la faveur d'un dérèglement endocrinien n'est pas prouvée.

Très souvent les divers facteurs s'associent et potentialisent leur pouvoir dans le développement de l'état local pré-cancéreux. Cependant, il subsiste encore beaucoup d'obscurité

en ce qui concerne la nature du facteur proprement dit déclenchant de la métaplasie cellulaire hépatique et, par ce caractère même, le problème de la genèse du carcinome primaire du foie rejoint le grand problème pathogénique du cancer en général.

Dans les laboratoires du monde entier, des chercheurs se penchent sur ce troublant mystère biologique. Sans attendre le résultat final de ces patients travaux, il apparaît urgent d'envisager pour l'Afrique noire quelques mesures prophylactiques susceptibles de limiter les ravages du terrible fléau. A notre avis, ces mesures résident essentiellement dans la constante amélioration de l'état sanitaire du pays, dans l'augmentation des moyens économiques de l'autochtone, dans l'initiation dès l'école aux notions de puériculture et d'alimentation rationnelle, en un mot enfin, dans l'évolution vers un niveau de vie toujours meilleur. Il convient en outre de réaliser dans un proche avenir le projet élaboré par notre ami le Docteur Pierre DENOIX, de création d'un centre anticancéreux par région. Leur triple but de dépister et de traiter les malades, de surveiller les résultats thérapeutiques et de constituer des dossiers médico-sociaux, d'entreprendre des recherches enfin, nécessitera la collaboration active d'un nombreux personnel tant européen qu'africain.

C'est de la convergence des données scientifiques d'une part et des possibilités locales de réalisation matérielle d'autre part, que naîtra une prophylaxie efficace parce qu'intégrale. A l'élaboration d'une si belle œuvre dont le but final est d'assurer la victoire de la santé sur la maladie et par extension de la vie sur la mort, nulle contribution ne sera inutile.

Blancs et Noirs, animés d'un même idéal, coopéreront à cette noble tâche dans un large esprit d'amitié et de respect de la personnalité humaine.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
HUGUENIN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON. — Réactions néoplasiques provoquées par les helminthes. (*Thèse*, Paris, 1921.)
- ANDRIEU. — Le cancer en France d'Outre-mer. (*Cahiers Médicaux de l'Union Française*, n° 12, 147, p. 525.)
- ANELLA et TOURANE. — Sur quelques acquisitions en matière de cancer dans nos colonies d'Afrique. (*Revue Coloniale de Méd. et de Chir.*, 1938, p. 160.)
- ARETAS (R.). — Sur la fréquence des néoplasmes primitifs du foie au Soudan. (*Bulletin Médical de l'A.O.F.*, 1946, p. 113.)
- AUFFRET (Ch.) et TANGUY (F.). — Dosage de la méthionine dans le sang de l'Africain normal ou atteint de cirrhose et de cancer du foie. (*Médecine Tropicale*, mai-juin 1949, p. 476.)
- BABLET (J.). — Le cancer dans les pays tropicaux. (*Revue Coloniale de Méd. et de Chir.*, 1935, n° 70, p. 144.)
- Le cancer primitif du foie sous les tropiques. (*Revue Coloniale de Méd. et de Chir.*, 1947, n° 147, p. 174.)
- BERGERET (Ch.). — Le cancer primitif du foie à Dakar. (*Bulletin Médical de l'A.O.F.*, t. III, fasc. I, 1946, p. 5.)
- Quelques réflexions sur la cirrhose du Noir. (*Médecine Tropicale*, n° 2, 1950, p. 379.)
- BERMAN (C.). — The pathology of primary carcinoma of the liver in the Bantu races of South Africa. (*S. Afr. J. M. Sc.*, t. 6, 1941.)
- The Clinical features of primary carcinoma of the liver. (*Clin. Proc. Capetown*, 1944, n° 7, p. 323-330.)

- BEYERS (C.-F.). — Incidence of surgical diseases among the Bantu races of South Africa. (*J. of Med. Associat. of S. Africa*, 1927, t. 1, p. 606-612.)
- BIGWOOD. — Le problème de l'approvisionnement en protéines alimentaires au Congo belge. (*Compte Rendu Conférence interafricaine de Dschang*, 1949.)
- BLANC (J.). — Contribution à l'étude des cancers primitifs du foie. (*Thèse*, Montpellier, 1920.)
- BOCKUS. — Gastroenterology, t. III. Chez Saunders, Philadelphia, 1946.
- BONNE (C.). — Cancer in Java and Sumatra. (*American J. of Cancer*, 1936, n° 25, p. 811-821.)
- Cancer and human races. (*Am. of Cancer*, 1937, n° 30, p. 435-454.)
- BOULIN, CAROLI, UHRY et HEWITT. — (*Semaine Médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 novembre 1946, p. 1978-1985.)
- BOULIN et COSTE. — Avitaminoses. In : Pathologie médicale, VI, 1946. Masson éditeur.
- BRUMPT (E.). — Rôle des bilharzioses dans la production de certains cancers. In : Précis de parasitologie, III^e édition. Masson et Cie.
- CAILLOU (F.). — Syphilis et cancer. (*Bulletin du Cancer*, t. 29, n° 2, 1940-1941, p. 197.)
- CAILLOU (F.) et JUSTER (E.). — Agents cancérogènes. (*Bull. du Cancer*, 1934, t. 23, p. 128.)
- CALMET et JOURNE. — Le cancer primitif du foie chez les tirailleurs sénégalais. Données anatomo-cliniques. (*Marseille Médical*, mars 1946, n° 3, p. 126.)
- CASPERI (W.). — Nutrition et cancer. Edition Hermann et Cie, 1938, Paris.
- CATHALA. — L'adénome solitaire du foie. (*Thèse*, Paris, 1921.)
- CAZANOVE. — Le cancer des indigènes dans les colonies françaises. (*Bulletin de l'Off. Intern. d'Hygiène Publique*, janvier 1931, t. 23, n° 1, p. 880.)

- CHABEUF. — Le cancer au Cameroun. (*Cab. Méd. de l'Union Française*, 1947, n° 6, p. 35.)
- CLERC (S.). — Le cancer à H.I. de Dakar. Aperçu statistique. (*Bulletin Médical de l'A.O.F.*, 1946, t. III, fasc. I.)
- CONNOR (L.-C.). — The etiology and pathogenesis of alcoholic cirrhosis of the liver. (*The J. of Amer. Med. Assoc.*, février 1939, CXII, n° 5, p. 389.)
- CORNIL (L.). — Foie et cancer. (*Revue du Foie*, novembre-décembre 1943, p. 321-329.)
- CORNIL, HECKENROTH, MOSINGER, BOUET. — (*Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'Etude du Cancer*, 1934, t. 23, p. 433-447.)
- CORNIL, POURSIDES (Y.) et DUMONT-LÈGRE (Mme). — (*Revue du Foie*, 1943, p. 343.)
- CRISTOL (P.). — Physiopathologie des glucides, protides, lipides. In : Chimie biologique médicale, 1942, Masson éditeur.
- DAVIES (P.-N.-P.). — Sex hormone upset in Africans. (*Brit. Med. J.*, n° 4629, 24 septembre 1949, p. 675.)
- DELAHOUSSE. — Quelques observations de tumeurs malignes au Soudan français. (*Bulletin Médical A.O.F.*, 1946, p. 115.)
- DELBET (P.). — Le cancer dans la race noire. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1936, n° 12, p. 483.)
- DENOIX (P.-F.). — Le cancer en A.O.F. de 1940 à 1946. (*Bulletin du Cancer*, t. 34, n° 3, 1947.)
- Organisation des centres anticancéreux. (*Bulletin Médical de l'A.O.F.*, 1946.)
- DESCHIENS (R.). — Données biologiques relatives aux substances toxiques. (*Bulletin Société Path. Exotique*, t. 35, 1942.)
- DUMAS (J.). — Le cancer dans les colonies françaises. (*Ann. Méd. et Pharm. Colon.*, t. 37, 1939, p. 780-789.)
- LE DENTU (G.). — Note sur le cancer chez les Indigènes du Cameroun. (*Bull. Soc. Path. Exotique*, 1934, t. 27, p. 482-485.)
- EISENBETH. — Cancer du foie en Afrique du Nord. (*Thèse*, Alger, 1948.)
- EWING. — Néoplastic disease. IV^e édition, 1932, Saunders, Philadelphia.

- FIESSINGER et LEROUX. — L'adéno-cancer des cirrhoses. (*Revue du Foie*, janvier-février 1943, p. 27-42.)
- FISCHER. — A preliminary report on 1402 consecutive autopsies on native mine workers. (*J. of Med. Assoc. of South Africa*, 1929, t. III, n° 18, 28 septembre, p. 11515.)
- FLACKS (J.) et BER (A.). — (*Bulletin du Cancer*, t. 28, 1939, p. 108.)
- FRONVILLE. — Les affections du foie chez les Indigènes. (*Soc. Belge de Médecine Tropicale*, 1931, t. XI, n° 4, p. 443-453.)
- GADJOS (Al.). — (*Revue du Foie*, 1945, p. 373.)
- GEYER (A.). — Aperçu sur la fréquence et les modalités du cancer en A.O.F. (*Bull. Méd. A.O.F.*, 1946.)
- GEYER (A.) et GRALL (A.). — Epithélioma biliaire intrahépatique observé en A.O.F. (*Bull. Société Path. Exotique*, 14 novembre 1945.)
- GILBERT. — Le cancer primitif du foie. (*Thèse*, Paris, 1886.)
- GILLMAN (J.). — Effets on rats of prolonged feeding with the staple African Diet. (*British Med. Journ.*, 1944, p. 149-150.)
- GILLMAN (J. et T.). — Carences et cancer du foie. (*Arch. of Pathology*, t. 40, 1945, p. 239.)
- GOSSET (Al.) et PETIT-DUTAILLIS. — Adénome solitaire du foie. In : *Pathologie chirurg.*, t. IV, 1938, Masson éditeur.
- GREENE (J.-M.). — Primary carcinoma of the liver. (*Intern. Abst. Surg.*, 1939, 69, 230-231.)
- GUMMEL (H.). — Beitrag zur frage des nach weises körpereigener cancerogener substanzen. (*Klin. Wochschr.*, 20, 448-449, 1941.)
- GYORGY, POLING, GOLDBLATT. — Necrosis, cirrhosis and cancer of liver in rats fed a diet containing diemethylaminoazo-benzene. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1941, 47 : 41-44.)
- HARRIS (Paul N.). — The effect of diet containing driedegg Albumine upon p. dimethylaminoazobenzène carcinogenesis. (*C. Res.*, 1947, t. VII, p. 178-179.)
- HARRIS and COLL. — In : *C. Res.*, 1947, p. 162-175.
- HAZARD (R.). — Thérapeutique et pharmacologie. (8^e édit., 1943, Masson édit., Paris.)

- HIEGER (I.). — The examination of human tissue for carcinogenetic factor. In : *Am. J. of Cancer*, 1940, 39, p. 496-503.
- HOCH-LIGETI. — Effect of fresh milk on the production of hepatic tumor by dimethylaminoazobenzene. In : *C. Res.*, 1946, 6, p. 563-573.
- HOFFMAN (F.-L.). — Cancer in the North American Negroes. In : *Amer. Journ. of Surg.*, oct. 1931, n° 1, p. 229-263.
- HOLMES (S.-J.). — The differential mortality from cancer in white and colored population. In : *Amer. J. of Cancer*, oct. 1935, n° 2, p. 358.
- HUOT et GONTHIER. — Un cas de cancer primitif du foie. In : *Bull. Societ. Pathol. Exot.*, t. 17, n° 6, 1924, p. 508-511.
- JAFFE. — Cancer research., 1947, t. 7, p. 107-112.
- JOYEUX (Ch.). — Médecine coloniale, 2^e édition, 1937. Masson, édit., Paris.
- KENNAWAY (E.-L.). — Cancer of the liver in the negro in Africa and in America in *Cancer Research.*, sept. 1944, t. IV, n° 9, p. 571-577.
- LABBE (M.). — Maladies du foie. In : *Pathologie médicale*, t. VI.
- LABORDE (Simone). — Lutte contre le cancer. Edition Berger-Levrault, 1945. Paris.
- LANGERON (L.). — Précis d'endocrinologie, 1944. Doin et Cie, Paris.
- LEVAGNE (J.). — Contribution à l'étude de la méthionine dans le sang humain normal et pathologique. (*Thèse*, Paris 1941.)
- LIGNERIS (J.-A. DE). — Cancer in South Africa. In : *S. Afr. Med. J.*, 1936, 10, p. 478.
- The Production of benign and malignant skin tumours in mice painted with Bantu liver extracts. I : *Amer. Journ. of Cancer*, 1940, p. 489-495.
- MONTPELLIER (J.-M.), MANDOUL et MONTPELLIER (Mlle J.). — A propos de la rareté du cancer du tube digestif en France d'outre-mer. In : *Cahiers Med. Union Frçse*, oct. 1947, n° 13.

- MONTPELLIER (J.-M.) et MUSSINI-MONTPELLIER (Mme J.). — Cancer et paludisme. In : Cahiers Med. Union Frçse, mai 1949, n° 30, p. 321.
- MORI, NAKAHARA. — Effect of liver feeding on the production of malignant tumors by injections of carcinogenetic substances. In : Amer. J. Cancer, n° 40, 1940, p. 412.
- MOSINGER. — Le problème du cancer et son évolution récente, 1946-Masson, édit. Paris.
- MOUCHET (R.) et GÉRARD (P.). — Le cancer et les Noirs de l'Afrique Centrale. In : Bull. Soc. Pathologie exotique, XIX, 1926, p. 561-569.
- NAKAHARA-FUJIWARA, MORI. — Inhibiting effect of yeast feeding on the experimental production of liver cancer. (*Amer. J. Cancer*, 1939, n° 37, p. 600.)
- Effect of liver feeding on experimental production of liver cancer. Preliminary note in *Am. J. Cancer*, 1939, n° 36, p. 616.
 - Inhibition of experimental production of liver cancer by liver feeding. In : *Amer. J. C.*, 1940, 38, p. 573.
- NINARD (B.). — Tumeurs du foie. 632 pages. Edit. Le François, Paris, 1950.
- NINARD et HINTERMANN. — Les tumeurs de la travée hépatique chez le porc au Maroc de 1944 à 1945. In : Bull. de l'Institut d'Hygiène du Maroc. Nouvelle série, t. v. 1945, p. 49 à 57.
- OPIE. — In : *J. Exper. Med.*, t. 80, 1944, p. 219-230.
- ORTHOLAN. — Le cancer dans les Pays tropicaux. In : *Arch. d'Hyg. et de Med. Colon.*, t. 12, 1909, p. 140.
- PALES. — Cancer et races. In : *Bull. Med. d'A.O.F.*, t. 3, 1946, fasc. 1.
- PHIQUEPAL D'ARUSMONT (L.). — Les tumeurs malignes dans la race Noire. In : *Bull. Soc. Path. Exotique*, t. 23, 1930, n° 1, p. 109 à 114.
- PIRIE (J.-H.). — Hepatic carcinoma in natives and its frequent association with schistosomiasis. In : *Med. Journ. of S. Afr.*, déc. 1921, t. XVII, n° 5, p. 87-97.
- LOEPER (J.). — In : *Revue du foie*, 1945, p. 45-61.

- MACHEBŒUF et MANDOUL (R.). — A propos de la toxicité des extraits d'ascaris. In : *Compte rendu Soc. de Biologie de Bordeaux*, 1939, p. 1.032.
- MAC VIVAR (N.). — Notes on cancer among the native people from the records of the victoria Hospital Lovedale. In : *S. Africa Med. Rec.*, 1925, XXIII, 25 july, n° 14, p. 315-316.
- MAISIN-POURBAIX. — In : *Bull. du Cancer*, 1940-41, p. 223.
- MAISIN-POURPAIX, CAEYMAEX. — Influence de l'alimentation à base de levure bouillie sur le cancer expérimental. In : *C. R. Soc. de Biologie*, p. 1.477, 1938.
- MAISIN-POURPAIX, CUVELIER. — Prophylaxie du cancer à l'orthoamidoazotoluol et au diméthylaminoazobenzène. Présence de substances antiblastiques-totipotentes dans la farine entière de seigle. (*C. R. Soc. de Biologie*, 1939, n° 132, p. 135-318.)
- MANDOUL. — Etude comparative de la toxicité des extraits d'ascaris et de taenia. (*C. R. Soc. de Biologie de Bordeaux*, 1939, p. 1.035.)
- MARTIAL. — Alimentation indigène en A.O.F. In : *Ann. de Méd. et de Pharmac. Colon.*, 1937, n° 35, p. 648.
- MASSEY (A.-Y.). — Cancer du foie chez les indigènes africains. In : *Journ. Trp. Méd. et Hyg.*, 1921, t. 24, 15 août, n° 16, p. 216.
- MEGNIN (J.). — Progrès récents dans le traitement du cancer. In : *Cahier Méd. de l'Union Française*, déc. 1948, n° 25, p. 791.
- MENETRIER (P.) et TOURAINE (A.). — Cancer et syphilis. In : *Bull. du Cancer*, 1934, p. 380-401.
- MILLER (J.-A.), MINER (D.-L.) et RUSH. — Diet hepatic tumor formation In : *Cancer Res.*, sept. 1941, t. I, p. 699-708.
- MONTPELLIER (J.-M.). — Autour du problème du cancer. Edit. Ferrarri à Alger, 1944.
- MONTPELLIER (J.-M.) et MONTPELLIER (Mlle J.). — Le cancer en France d'outre-mer. Considérations pathogéniques. Edit. Ferrarri à Alger, 1946.
- PLAZY, MONDON (H.) et BERGE (C.). — Cancer primitif du foie avec cirrhose et métastase pulmonaire chez un Noir du Soudan. In : *Bull. du Cancer*, t. 24, 1935, p. 471-480.

- PRATES. — Sur les tumeurs malignes primaires du foie chez les indigènes de la colonie portugaise de Mozambique. In : Presse Médicale, n° 87, 24 nov. 1939, p. 1.550-1.553. ●
- REDING (R.). — Etude des mécanismes de cancérisation. In : Bull. du Cancer, t. 24, 1935, p. 339-395.
- ROSENTHAL. — Hemochromatosis and primary carcinoma of the liver. Report of the case with review of literature and discussion of pathogenesis. In : Arch of Path., 13, p. 88-105, 1932.
- ROFFO. — In : Bull. Assoc. Fse pour l'étude du cancer, t. 28, 1939, p. 556-558.
- ROULET (F.) et BERGERET (Ch.). — Au sujet des ictères graves et du cancer primitif du foie chez le Noir d'Afrique. In : Acta Tropica, t. IV, 1947, p. 210.
- ROULET (F.) et GLOOR (T.). — Au sujet de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez le Noir d'Afrique. (Travail original de l'auteur publié en janvier 1951.)
- SALAUN (A.-P.-M.). — Un cas de cancer du foie observé à l'Hôpital Central de Dakar. In : Bull. Méd. A.O.F., t. IV, fasc. 2, 1947, p. 115.
- SANNIÉ (C.) et TRUHAUT (R.). — Agents chimiques cancérogènes. In : Bull. du Cancer, 1934, n° 1, p. 6-34.
- SANNIÉ, TRUHAUT et GUÉRIN (P. et M.). — Production de sarcome chez la souris par injection d'extrait obtenu à partir du foie de malades cancéreux. In : Bull. Cancer, 1940-1941, p. 100-121.
- SANTOSH KUMAR MUKHERJI. — Infantile cirrhosis of the liver. In : Indian Med. Record J., 1939, LVIX, n° 1, p. 3.
- SCHENKEN, BURNS, EDWARD. — Spontaneous primary hepatomas in mice. In : Am. J. of C., vol. 39, mai 1940, n° 1, p. 25.
- SEVRES. — Contribution à l'étude clinique, étiologique et histopathogénique de l'adéno-cancer du foie avec cirrhose. (Thèse, Lyon 1929.)
- SMITH (E.-C.) et ELMES (B.-C.I.). — Malignant diseases in Natives of Nigeria, an analysis of 500 tumours. In : Ann. Trop. Med. and Parasit., avril 1934, t. XXVIII, n° 4, p. 461-512.

- STEINER (P.-E.). — A cancerogenic extract from human bile and gall-bladder. In : Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1942, n° 51, p. 352-353.
- STEINER (P.-E.) et BOLYARD (M.). — The incidence of carcinogenetic factor in the livers of cancer. Non cancer. Cirrhotic and negro patients. In : Cancer Res., 1943, n° 3, p. 385-395.
- STEWART. — Precancerous lesions of the alimentary tract. In : Lancet, p. 565-572, 1931-1932.
- SUGIURA-KENSLER. — Experimental liver and its inhibition by various food substances. In : C. Res., 1941, 1, p. 745-746.
- SUGIURA-RHOADS. — The effect of yeast feeding upon experimentally produced liver cancer and cirrhosis. C. Res., 1941, 2, p. 453-459.
- TRUHAUT (R.). — Le problème des substances cancérigènes endogènes. (*Thèse Pharm.*, Paris 1947.)
- VILLARET (M.) et RUBENS-DUVAL (Alain). — Cirrhose et cancer du foie. In : Revue du Foie, 1943, p. 75-79.
- VINT (F.-W.). — La fréquence du cancer chez les races tropicales. In : The Lancet, 1935, n° 2, p. 628.
- VOGEL (W. de). — La fréquence du cancer chez les races tropicales. In : Bull. off. Internat. Hyg. Publ., 1927, p. 926-930.
- Cancer and civilisation.* In : The Lancet, 5 avril 1924, vol. 1, p. 711.
- Compte rendu de la Conférence inter-africaine de l'alimentation de Dschang* (Cameroun). Documentation franç., 1949, p. 382 à 387 : Kwashiorkor par BERGERET.
- Bulletin de l'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE*, t. III, n° 3. Quelques documents sur le cancer en A.O.F. en 1947.
- T. IV, n° 2. Une prospection médicale de deux mois en Haute-Volta.
- T. V, n° 3. Le cancer en A.O.F. Récapitulation de dix années d'études, 1940-1949.
- Bulletin du Cancer*. T. 34, n° 3. Le cancer en A.O.F. de 1940 à 1946.
- T. 36, n° 1. Le cancer en A.O.F. en 1948.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Rappel anatomo-clinique du cancer primitif du foie	17
Considérations étio-pathogéniques sur le cancer primitif du foie chez le Négro-Africain	25
Données histo-génétiques des états pré et paranéoplasiques du foie . .	47
Conclusions	57
Bibliographie	61

